

Desde que existe un “tratamiento” (dietético) para la fenilcetonuria y ya estaba implícito en la propuesta inicial de WOOLF¹, se empieza a hablar de la detección precoz. Si Louis I. WOOLF, Willard R. CENTERWAL, Helen K. BERRY y Henry W. BAIRD, hubieran esperado por la evidencia científica, hoy probablemente, no habría tría neonatal.

**Aportaciones de Louis I. Woolf al Tratamiento y Diagnóstico Precoz
de la Fenilcetonuria y otros Errores Congénitos del Metabolismo.
Los comienzos de la Tría Neonatal en España, con referencia al
Programa de Galicia.**

CENTENARIO DE LOUIS ISAAC WOOLF

José Ramón Alonso-Fernández* y Cristóbal Colón Mejeras

Laboratorio de Tría Neonatal en Galicia - Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas

Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínico Universitario (CHUS) y

Departamento de Pediatría. Universidade de Santiago de Compostela

Santiago de Compostela. Galicia.

Con Prefacio del Prof. Dr. D. José Peña Guitián

Prólogo a la 3ª edición, J.R. Alonso Fernández

Detección de Hipotiroidismo Congénito, Dra. M.J. Obregón

Acto de entrega del Premio Reina Sofía al Prof. Dr. J.M. Fraga

Dedicatoria en Memoria del Dr. D. Antonio Maya Victoria

Discurso de Agradecimiento de J.R. Alonso-Fernández

La prolinuria, una serendipia. Reflexiones sobre la reciente historia del cribado neonatal de metabolopatías en España. Dr. Joaquín Bellón Martínez

Tría de Galactosemias en Europa, comentario. Prof. Dr. M. Estela Rubio Gozalbo

Programas de Cribado Neonatal de Galicia y Cataluña. Dr. D. J.L. Marín Soria

Contribución al CBGC de Murcia década de 1980. Prof. Dr. D. F. Solano Muñoz

Código AME: paliación ⇔ diagnóstico precoz. M. Lafuente-Hidalgo, R. Ranz-Angulo

El Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona. Dr. D. Juan Sabater Tobella

Esta monografía se escribió para publicar en 2011, 3ª edición. Centenario de LI Woolf. Abril de 2019.

*Jubilado el 16 de marzo de 2013.

Correo-e: joseramon.alonso@usc.es

Correo-e adicional: jose.alonso.fernandez@sergas.es

Imprime:



Praza da Igrexa, 10
32300 O BARCO (Ourense)
Tlf. 988 32 10 91 - Fax 988 32 67 19
E-mail: info@graficaspeymar.com

International Neonatal Screening Day: June 28, 2021

It is more than fifty years since whole population newborn screening began to provide life changing benefits for children who are identified and treated before the devastating effects of serious conditions such as phenylketonuria cause irreversible damage.

In those fifty years many more conditions which benefit from early detection and treatment have been added and today more than 50 important disorders are identified in this way and successfully treated in some countries.

Newborn screening has indeed been a truly revolutionary development in Public Health and there is much to celebrate.

On that basis, ISNS working together with IPOPI, and others as part of the initiative known as Screen4Rare, is proud to announce the creation of:

International Neonatal Screening Day on 28th June

The 28th June is the birthday of Dr Robert Guthrie, perhaps the most significant key figure in the development of newborn screening as we know it today.

While much has been achieved, there is still much left to do. Many children born today still do not benefit from even basic newborn screening and in other countries, while some testing does take place, the range of conditions covered remains very limited.

We hope that International Neonatal Screening Day on 28th June will be an opportunity show our appreciation for the life changing benefits offered by this simple and cost effective intervention pioneered by Robert Guthrie and that it will act as a stimulus to improve and expand the reach and range of the programmes on offer around the world.

Do join in the celebrations and spread the good news about Newborn Screening in your neighbourhood, region and country – there is so much to say and so much to achieve!

Día Internacional del Cribado Neonatal: 28 de junio de 2021

Han transcurrido más de cincuenta años desde que la detección de recién nacidos de toda la población comenzó a proporcionar beneficios que cambian la vida de los niños que son identificados y tratados antes de que los efectos devastadores de afecciones graves como la fenilcetonuria causen daños irreversibles.

En esos cincuenta años se han añadido muchas más afecciones que se benefician de la detección y el tratamiento tempranos y hoy en día se identifican más de 50 trastornos importantes de esta manera y se tratan con éxito en algunos países.

De hecho, el cribado de recién nacidos ha sido un desarrollo verdaderamente revolucionario en salud pública y hay mucho que celebrar.

Sobre esa base, ISNS trabajando junto con IPOPI, y otros como parte de la iniciativa conocida como Screen4Rare, se enorgullece en anunciar la creación del:

Día Internacional del Cribado Neonatal el 28 de junio

El 28 de Junio es el cumpleaños del Dr. Robert Guthrie, quizás la figura clave más importante en el desarrollo de la detección de recién nacidos tal y como la conocemos hoy en día.

Si bien se ha logrado mucho, todavía queda mucho por hacer. Muchos niños nacidos hoy en día todavía no se benefician ni siquiera de la detección básica de recién nacidos y en otros países, aunque se realizan algunas pruebas, la gama de condiciones cubiertas sigue siendo muy limitada.

Esperamos que el Día Internacional del Cribado Neonatal el 28 de junio sea una oportunidad para mostrar nuestro agradecimiento por los beneficios que cambian la vida que ofrece esta intervención simple y rentable iniciada por Robert Guthrie y que actuará como un estímulo para mejorar y ampliar el alcance y la gama de los programas que se ofrecen en todo el mundo.

Únase a las celebraciones y difunda las buenas noticias sobre la detección de recién nacidos en su vecindario, región y país: ¡hay mucho que decir y mucho que lograr!

In memoriam Louis Woolf (1919-2021)

ISNS-office<noreply@isns-neoscreening.org>

mié 17/02/2021 3:24

Para: Alonso Fernández, José Ramón <Jose.Alonso.Fernandez@sergas.es>;



Dear Member,

We have now learned that at the age of almost 102, Professor Louis Woolf has passed away. It is difficult to know where to begin to describe the importance of Dr Woolf's work for neonatal screening. We cordially refer to Kate Hall's beautiful obituary.

Professor Louis Isaac Woolf, BSc, PhD, University College London

24 April 1919 – 7 February 2021

Professor Louis Isaac Woolf died from a heart condition aged 101 on 7 February 2021 in Vancouver, Canada. He is best known for developing his concept of a dietary treatment for phenylketonuria, PKU, based on a phenylalanine - depleted acid treated casein. He was a biochemistry Research Fellow at Great Ormond Street Hospital, GOSH, in London in the late 1940s. At that time the general opinion was that PKU was untreatable. Working with paediatrician David Vulliamy who was caring for a patient with PKU they disagreed. They suggested that ..([click to read full in memoriam](#))



We are grateful that in the autumn of his life Professor Woolf and his work were recognized in various ways (see references in International Journal of Neonatal screening below). One of the contributions is from Dr Woolf himself, possibly setting a record as the oldest author of a scientific contribution-which is certainly the case in the field of neonatal screening.

Prof. Woolf asked that there should be no funeral and in lieu of flowers that people might make a donation to CARE, Canada (<https://care.ca>)

Louis I. Woolf, John Adams. *The Early History of PKU.* <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>

José Ramón Alonso-Fernández. *Dr. Louis Isaac Woolf: At the Forefront of Newborn Screening and the Diet to Treat Phenylketonuria—Biography to Mark His 100th Birthday.* <https://doi.org/10.3390/ijns6030061>

R. Rodney Howell, Graham Sinclair. *A Visit with Dr. Louis Woolf, Recognizing His 100th Birthday and His Contributions to the Diagnosis and Treatment of Phenylketonuria.* <https://doi.org/10.3390/ijns6020045>



ISNS

International Society for Neonatal Screening

In Memoriam

Professor Louis Isaac Woolf, BSc, PhD, University College London

24 April 1919 – 7 February 2021

Professor Louis Isaac Woolf died from a heart condition aged 101 on 7 February 2021 in Vancouver, Canada. He is best known for developing his concept of a dietary treatment for phenylketonuria, PKU, based on a phenylalanine - depleted acid treated casein. He was a biochemistry Research Fellow at Great Ormond Street Hospital, GOSH, in London in the late 1940s. At that time the general opinion was that PKU was untreatable. Working with paediatrician David Vulliamy who was caring for a patient with PKU they disagreed. They suggested that phenylalanine or one of its metabolites was toxic to the brain and that the learning difficulties could be relieved by reducing the concentration of phenylalanine in the blood.



Dietary restriction of phenylalanine could be a practicable way. In what might now be considered translational research, a bridge between science and clinical practice, Louis had a 'light bulb' moment at a science meeting in which a more economical amino acid growth medium for a bacteriological test was proposed during a discussion. Individual, pure amino acids were expensive at that time whereas amino acids produced from hydrolysing protein with acid were much less so. Selective removal of phenylalanine and some other amino acids from the protein hydrolysates by treatment with charcoal was described at the meeting. Louis thought that by adding in other essential nutrients this could form a suitable protein substitute food for PKU patients to lower the abnormally high phenylalanine concentration in their bodies and test the supposition that this was the main cause of their disabilities.

Louis was unsuccessful in persuading paediatricians at GOSH to trial this. However, the German Dr Horst Bickel who visited with Louis on various occasions was receptive although allegedly sceptical at first. He had a suitable young patient at Birmingham Children's Hospital to trial this treatment with and it was successful. This was a world first and a lasting legacy of Louis' broad thinking and collaborative nature.

Less well known is Louis' conviction that newborn screening would likely improve outcomes in PKU by allowing earlier treatment. Urine testing appeared a simple and non-invasive way to do this. He discussed this with Senior Medical Officer in Public Health, Dr Nancy Gibbs, from Wales at a chance



ISNS

International Society for Neonatal Screening

meeting in London. This led to the first community based screening programme of the general newborn population aimed at detecting all cases of PKU in a cohort of babies in Cardiff from 1958 to 1959. This was another world first soon to be followed by similar programmes in England, Scotland and Northern Ireland.

Dr Federico Mayor Zaragoza from Granada, Spain met Louis in 1959 when Louis was working in Oxford, and Mayor Zaragoza was on a sabbatical there. Louis was highly influential and supportive of Mayor Zaragoza's endeavour to commence newborn screening for PKU in Granada. This eventually began in 1968 with chromatography of urine.

From evaluation of the early UK screening schemes it became apparent that urine testing was not sufficiently reliable in detecting all cases of PKU. Louis was a member of 2 working parties reporting to the UK's Medical Research Council on detection and treatment of PKU in 1963 and 1968. The conclusion and recommendation of the expert groups was that blood analysis with the heel prick test was more satisfactory.

By the late 1960s Louis' published work had become noticed internationally and in 1968 he was offered a post as Associate Professor in the Kinsmen Laboratory of Neurological Research at the University of British Columbia which he took up. He was promoted to Professor 6 years later in 1974 and with over 120 papers to his name, contributions to books and conferences he retired in 1984 after a 16 year teaching and research career there.

A shy and modest man Louis was devoted to his family. His wife Frances died in 1991 and Louis is survived by his only daughter Lesley, grandsons Benjamin and Oliver and his youngest brother, Henry. He was beautifully spoken in an old-fashioned British way with an astonishing memory to the end. Generous to people who criticised him he quietly stood his ground, recognising that valid debate is integral to scientific discovery. And - like many another innovative scientist - it is in this way that he triumphed over sceptical adversity to leave a legacy in pioneering the successful treatment of PKU.

Louis asked that there should be no funeral and in lieu of flowers that people might make a donation to CARE, Canada.

Kate Hall, February 2021
International Society for Neonatal Screening

El Prof. Mayor Zaragoza, estuvo con el Prof. Krebs en Oxford en 1959, LI Woolf ya estaba entonces en Oxford, pero cuando se conocieron fue en el año sabático 1966-67.

Prof. Mayor Zaragoza, was with Prof. Krebs in Oxford in 1959, LI Woolf was already at Oxford then, but when they met it was on sabbatical 1966-67.

In Memoriam

Profesor Louis Isaac Woolf, BSc, PhD, University College

London 24 de abril de 1919 - 7 de febrero de 2021

El profesor Louis Isaac Woolf murió de una enfermedad cardíaca a los 101 años el 7 de febrero de 2021 en Vancouver, Canadá. Es mejor conocido por desarrollar su concepto de un tratamiento dietético para la fenilcetonuria, PKU, basado en caseína tratada con ácido, empobrecida en fenilalanina. Fue investigador en bioquímica en el Great Ormond Street Hospital, GOSH, en Londres a fines de la década de 1940. En ese momento, la opinión generalizada era que la PKU era intratable. Al trabajar con el pediatra David Vulliamy, que estaba cuidando a un paciente con PKU, no estuvieron de acuerdo. Sugirieron que la fenilalanina o uno de sus metabolitos era tóxico para el cerebro y que las dificultades de aprendizaje podrían aliviarse reduciendo la concentración de fenilalanina en la sangre. La restricción dietética de fenilalanina podría ser una forma viable. En lo que ahora podría considerarse investigación traslacional, un puente entre la ciencia y la práctica clínica, Louis tuvo un momento de "encendérsele la bombilla" en una reunión científica en la que se propuso un medio de cultivo a base de aminoácidos más económico para una prueba bacteriológica durante una discusión. Los aminoácidos puros individuales eran caros en ese momento, mientras que los aminoácidos producidos a partir de la hidrólisis de proteínas con ácido lo eran mucho menos. En la reunión se describió la eliminación selectiva de fenilalanina y algunos otros aminoácidos de los hidrolizados de proteínas mediante el tratamiento con carbón vegetal. Louis pensó que al agregar otros nutrientes esenciales esto podría formar un alimento sustitutivo de proteínas adecuado para los pacientes con PKU para reducir la concentración anormalmente alta de fenilalanina en sus cuerpos y probar la suposición de que esta era la principal causa de sus discapacidades.

Louis no tuvo éxito en persuadir a los pediatras de GOSH para que lo probaran. Sin embargo, el Dr. Horst Bickel alemán que visitó a Louis en varias ocasiones fue receptivo aunque supuestamente escéptico al principio. Tenía un paciente joven adecuado en el Hospital de Niños de Birmingham para probar este tratamiento y tuvo éxito. Esta fue una primicia mundial y un legado duradero del pensamiento amplio y la naturaleza colaborativa de Louis.

Menos conocida es la convicción de Louis de que las pruebas de detección neonatales probablemente mejorarían los resultados en la PKU al permitir un tratamiento más temprano. Las pruebas de orina parecían una forma sencilla y no invasiva de hacer esto. Discutió esto con la funcionaria médica senior en salud pública, la Dra. Nancy Gibbs, de Gales, en una reunión casual en Londres. Esto condujo al primer programa de cribado comunitario de la población general de recién nacidos destinado a detectar todos los casos de PKU en una cohorte de bebés en Cardiff desde 1958 hasta 1959. Este fue otro primer programa mundial que pronto será seguido por programas similares en Inglaterra, Escocia y Reino Unido Irlanda del Norte.

El Dr. Federico Mayor Zaragoza de Granada, España conoció a Louis en 1959 cuando Louis estaba trabajando en Oxford, y el Mayor Zaragoza estaba de año sabático allí. Louis fue muy influyente y apoyó el esfuerzo de Mayor Zaragoza de comenzar la detección neonatal de PKU en Granada. Esto finalmente comenzó en 1968 con la cromatografía de orina.

A partir de la evaluación de los primeros programas de detección en el Reino Unido, se hizo evidente que las pruebas de orina no eran lo suficientemente fiables para detectar todos los casos de PKU. Louis fue miembro de 2 grupos de trabajo que informaron al Consejo de Investigación Médica del Reino Unido sobre la detección y el tratamiento de la PKU en 1963 y 1968. La conclusión y recomendación de los grupos de expertos fue que el análisis de sangre con la prueba de punción del talón era más satisfactorio.

A fines de la década de 1960, el trabajo publicado de Louis se había hecho conocido internacionalmente y en 1968 se le ofreció un puesto como profesor asociado en el Laboratorio de Investigación Neurológica Kinsmen en la Universidad de Columbia Británica, que asumió. Fue ascendido a profesor 6 años después en 1974 y con más de 120 artículos a su nombre, contribuciones a libros y conferencias, se retiró en 1984 después de una carrera docente e investigadora de 16 años allí.

Louis, un hombre tímido y modesto, se dedicó a su familia. Su esposa Frances murió en 1991 y a Louis le sobreviven su única hija Lesley, sus nietos Benjamin y Oliver y su hermano menor, Henry. Fue bellamente hablado a la antigua usanza británica con un recuerdo asombroso hasta el final. Generoso con las personas que lo criticaron, se mantuvo firme en silencio, reconociendo que el debate válido es parte integral del descubrimiento científico. Y, como muchos otros científicos innovadores, es de esta manera que triunfó sobre la adversidad escéptica para dejar un legado como pionero en el tratamiento exitoso de la PKU.

Louis pidió que no debería haber funeral y en lugar de flores que la gente pudiera hacer una donación a CARE, Canadá.

Kate Hall, febrero de 2021

International Society for Neonatal Screening

El Prof. Mayor Zaragoza, estuvo con el Prof. Krebs en Oxford en 1959, LI Woolf ya estaba entonces en Oxford, pero cuando se conocieron fue en el año sabático 1966-67.

I allow myself to copy the e-mail. from the archivist Nicholas Baldwin, who always responded very kindly to the requests I made, which I appreciate very much.

Lun 21/12/2020

Dear Dr. Alonso-Fernandez,

I have now had a more thorough look at the Hospital's Research Committee minute books, and attempted to scan Dr. L.I. Woolf's reports on his Phenylketonuria studies. The pages unfortunately do not reproduce very well when scanned, as the volumes are tightly bound and the reports printed on tinted paper. The first few are attached---more to follow.

Dr. Woolf was appointed as Imperial Chemical Industries' Research Fellow by the Institute of Child Health's Academic Board on 27 October 1947.

The ICI funding was terminated in 1950, but the Research Committee meeting on 14 September 1950 decided that it was 'essential' to extend the post.

On 15 January 1953 the Committee extended the post for a further year from April 1st. Another year was granted at the 18 February 1954, with Woolf's salary noted as being £990 per annum. At the Committee meeting on 16 July 1953 an additional grant of £450 was awarded for 6 months to study two cases of Phenylketonuria, including visits by Dr. Ruth Griffiths. A further £500 was granted from 17 June 1954.

Dr. Woolf's post was extended for a further year on 20 January 1955, with his salary raised to £1100.

At the Committee meeting on 19 January 1956 another year's extension was granted, and salary raised to £1200, with note that the 'whole question' of the work of Woolf's laboratory should be looked at in the event of his leaving.

He visited Canada as lecturer at the University of British Columbia, giving a lecture on 'The Biochemistry of Mitochondrial Diseases'.

At the Committee meeting on 16 January 1958 his post was extended for a final year, with note that it was "discussed in relation to the proposed integration of the Organic Chemical lab. With the main Biochemistry lab."

The meeting on 16 October 1958 reported that Ruth Griffith was to hand over the intelligence testing of PKU cases to Dr. Coates.

With best wishes,
Nicholas Baldwin

Nick Baldwin

Archivist

Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust

Attach 16 scanned pages, including the Report to the Research Committee on the visit to Canada and The USA June 18th to July 3rd by LI Woolf.

I copy the first paragraph of the phenylketonuria section, from the 1956 report:

Phenylketonuria. This condition is being diagnosed with increasing frequency as the ferric chloride test is more widely applied. Several of the patients are being treated with the diet. One patient (the sister of an older phenylketonuric) has been diagnosed at the age of seventeen days, the youngest over recorded. This child presented many problems since a diet suitable for older phenylketonurics could not be fed to an infant of her age. These problems were solved jointly with Miss Dilliston and a not unpleasant synthetic milk is being used. Dosages of the vitamins and minerals presented special problems since the literature contains no reliable data as, e.g. the folic acid and vitamin B₁₂ content of human milk, nor on the minimum daily requirements of a young infant for these two vitamins. In general the aim has been to get a composition as close to that of human milk as possible; the fat is added as double cream, which also provides half the daily protein intake, the other half being added as cow's milk while the bulk of the nitrogen is present as the special casein hydrolysate.

This phenylketonuric, the first treated early with diet, in this year 2021 turns 65.

Me permito copiar el correo-e. del archivero Nicholas Baldwin, que siempre atendió muy amablemente las peticiones que hice, lo que agradezco mucho.

Lun 21/12/2020

Estimado Dr. Alonso-Fernández,

Ahora he echado un vistazo más a fondo a los libros de actas del Comité de Investigación del Hospital y he intentado escanear los informes del Dr. L.I. Woolf sobre sus estudios de fenilcetonuria. Lamentablemente, las páginas no se reproducen muy bien cuando se escanean, ya que los volúmenes están bien encuadernados y los informes se imprimen en papel tintado. Los primeros se adjuntan --- más por seguir.

El Dr. Woolf fue nombrado investigador asociado de Imperial Chemical Industries por la Junta Académica del Instituto de Salud Infantil el 27 de octubre de 1947.

La financiación de ICI terminó en 1950, pero en la reunión del Comité de Investigación del 14 de septiembre de 1950 se decidió que era "esencial" ampliar el puesto.

El 15 de enero de 1953 el Comité prorrogó el cargo por un año más a partir del 1 de abril. El 18 de febrero de 1954 se concedió otro año, y el salario de Woolf fue de 990 libras esterlinas anuales.

En la reunión del Comité del 16 de julio de 1953, se concedió una subvención adicional de 450 libras esterlinas durante 6 meses para estudiar dos casos de fenilcetonuria, incluidas las visitas de la Dra. Ruth Griffiths. Se concedieron otras 500 libras esterlinas a partir del 17 de junio de 1954.

El puesto del Dr. Woolf se amplió por un año más el 20 de enero de 1955, con su salario aumentado a £ 1100.

En la reunión del Comité del 19 de enero de 1956 se concedió una prórroga de otro año y se elevó el salario a 1200 libras esterlinas, con nota de que "toda la cuestión" del trabajo del laboratorio de Woolf debería examinarse en caso de que él abandonara el cargo.

Ha visitado Canadá como conferenciante en la Universidad de Columbia Británica, dando una conferencia sobre 'La bioquímica de las enfermedades mitocondriales'.

En la reunión del Comité del 16 de enero de 1958 se prorrogó su cargo por un último año, con la nota de que "se discutió en relación con la propuesta de integración del laboratorio de Química Orgánica. Con el laboratorio principal de Bioquímica".

La reunión del 16 de octubre de 1958 informó que Ruth Griffiths entregaría las pruebas de inteligencia de los casos de PKU al Dr. Coates.

Con los mejores deseos,

Nicolás Baldwin

Nick Baldwin

Archivero

Fideicomiso de la Fundación del NHS del Great Ormond Street Hospital for Children

Adjunta 16 páginas escaneadas, entre ellas el Informe al Comité de Investigación sobre la visita a Canadá y Estados Unidos del 18 de junio al 3 de julio de L.I. Woolf. Copio el primer párrafo del apartado fenilcetonuria, del informe de 1956: Fenilcetonuria. Esta condición se diagnostica con una frecuencia cada vez mayor a medida que la prueba del cloruro férrico se aplica más ampliamente. Varios de los pacientes están siendo tratados con la dieta. Un paciente (la hermana de un fenilcetonúrico mayor) ha sido diagnosticado a la edad de diecisiete días, el más joven registrado. Esta niña presentaba muchos problemas ya que con una dieta adecuada para fenilcetonúricos mayores no se podía alimentar a un bebé de su edad. Estos problemas se resolvieron conjuntamente con la señorita Dilliston y se está utilizando una leche sintética nada desagradable. Las dosis de vitaminas y minerales presentaron problemas especiales ya que la literatura no contiene datos confiables como, p. Ej. el contenido de ácido fólico y vitamina B₁₂ de la leche materna, ni de las necesidades diarias mínimas de un lactante pequeño de estas dos vitaminas. En general, el objetivo ha sido conseguir una composición lo más cercana posible a la de la leche materna; la grasa se agrega como crema doble, que también proporciona la mitad de la ingesta diaria de proteínas, la otra mitad se agrega como leche de vaca, mientras que la mayor parte del nitrógeno está presente como hidrolizado de caseína especial. Esta fenilcetonurica, la primera tratada precozmente con dieta, en este año 2021 cumple 65 años.

Desde que existe un “tratamiento” (dietético) para la fenilcetonuria y ya estaba implícito en la propuesta inicial de WOOLF¹, se empieza a hablar de la detección precoz.

Si Louis I. WOOLF, Willard R. CENTERWAL, Helen K. BERRY y Henry W. BAIRD, hubieran esperado por la evidencia científica, hoy probablemente, no habría tría neonatal.

Aportaciones de Louis I. Woolf al Tratamiento y Diagnóstico Precoz de la Fenilcetonuria y otros Errores Congénitos del Metabolismo. Los comienzos de la Tría Neonatal en España, con referencia al Programa de Galicia.

CENTENARIO DE LOUIS ISAAC WOOLF

José Ramón Alonso Fernández y Cristóbal Colón Mejeras

Laboratorio de Tría Neonatal en Galicia. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínico (CHUS) y

Departamento de Pediatría. Universidade de Santiago de Compostela

Está en ResearchGate

<https://www.doi.org>

DOI: 10.13140/RG.2.2.29898.72641

<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.29898.72641>

https://www.researchgate.net/publication/332833742_Aportaciones_de_Louis_I_Woolf_al_Tratamiento_y_Diagnostico_Precoz_de_la_Fenilcetonuria_y_otros_Errores_Congenitos_del_Metabolismo_Los_comienzos_de_la_Tria_Neonatal_en_Espana_con_referencia_al_Programa

https://www.researchgate.net/publication/337007739_CELEBRANDO_LOS_100_ANOS_DE_LOUIS_ISAAC_WOOLF_2

Las figuras se ven mejor en la pantalla del ordenador o computadora, entrar en la primera dirección y poner el nº DOI, o entrar directamente en la segunda dirección o tercera; también es necesario para entrar con clic en los enlaces.

Esta versión contiene más texto y páginas, que la que corresponde a la 1ª versión de esta 3ª edición, del 21 de abril de 2019, las últimas modificaciones son del 28/06/2021, por lo que la paginación varía.

ALONSO FERNANDEZ JOSE RAMON

Dom 21/04/2019 20:47

□

versión impresión 3ª edición. Centenario de LI Woolf. Abril de 2019.pdf
23 MB

Muy apreciado Prof. Dr. D. Louis Isaac Woolf,

Con motivo de su 100 cumpleaños, el próximo miércoles 24 de abril, he querido dedicarle, una 3ª edición, de la monografía que ya conoce, en la que añadí un largo prólogo, en el que cuento como se inició el Laboratorio y el Programa de Screening Neonatal en Galicia, como llegué a trabajar en él, las circunstancias que lo rodearon, como surgió mi vocación, en una familia de sanitarios, en la que ya aparece un cirujano en 1690, describo la rama que me decantó por el Laboratorio. Comento como llegué a conocer su existencia y como fue creciendo mi interés por su persona y su importante obra, con contribuciones destacadas en el campo que nos ocupa, que casi siempre son ignoradas, lo que me indigna. Hago un breve repaso histórico del trabajo de los químicos en la sanidad española. Describo como los cambios políticos influyeron en los cambios de la Administración y en las condiciones laborales de los Facultativos que trabajan en el Laboratorio. Describo los desencuentros con alguna funcionaria, que pretende reducir el Programa de Screening Neonatal y eliminar la muestra de orina, apoyándose en una epidemiología que llamo maléfica y algunas cosas más. Describo lo que no pude poner en marcha, por jubilarme contra mi voluntad, por razones políticas-económicas.

En los post-escritos, añado algunos incidiendo de nuevo en mi posición, opuesta a limitar los programas de screening, criticando alguna epidemiología y poniendo en evidencia el fracaso de la epidemiología en casos concretos. Denuncio el uso perverso y sesgado de las matemáticas y el empleo inadecuado de algoritmos matemáticos. Lo que también sucede con el empleo de la Medicina Basada en la Evidencia y las Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria.

Esta 3ª edición contiene colaboraciones de colegas, que exponen vivencias, opiniones y propuestas sobre la cuestión.

José Ramón Alonso Fernández

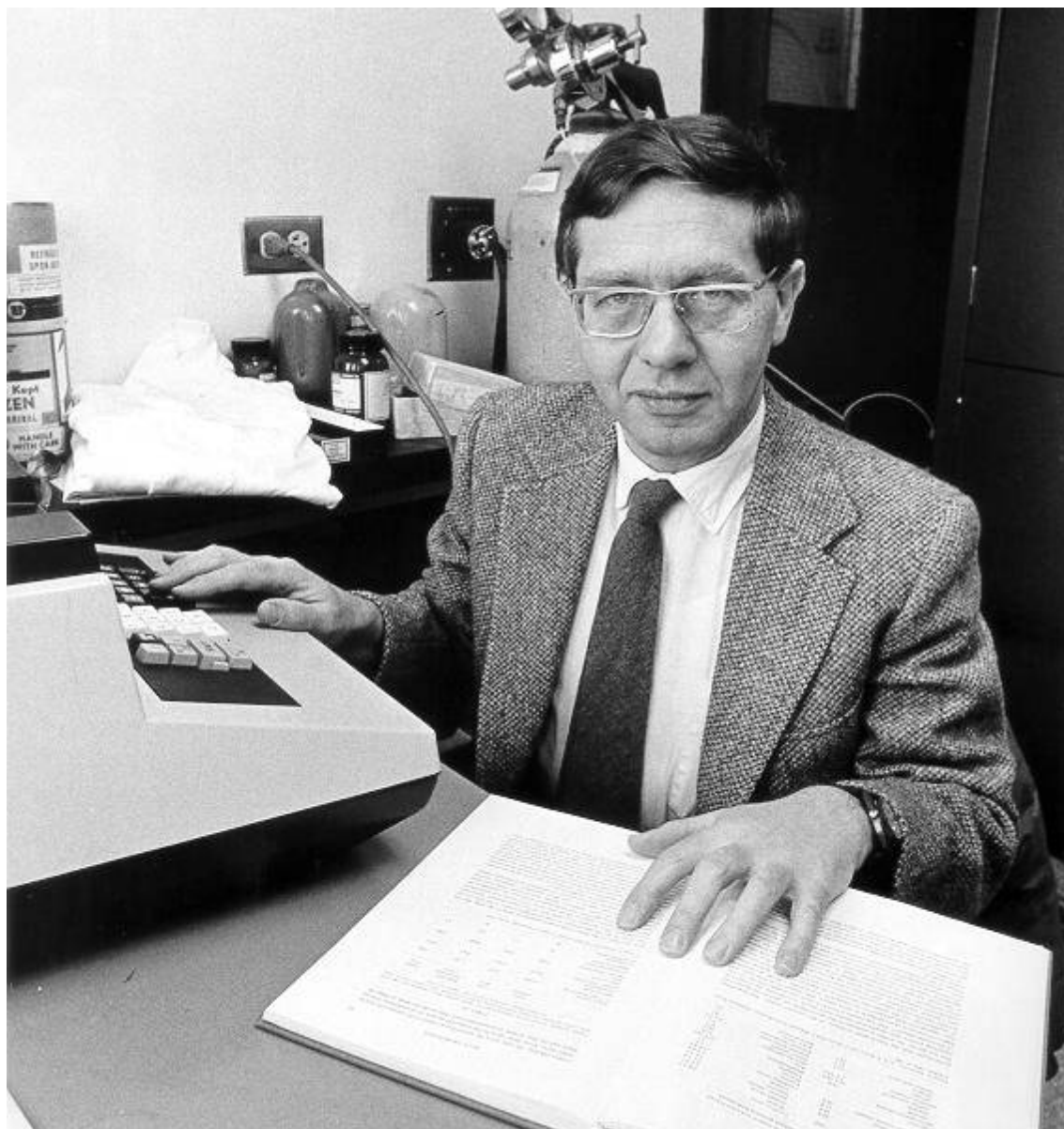
Sigue la versión en inglés

Correo-e. enviado el 21 de abril al Prof. Dr. D. Louis Isaac Woolf, con copia para el Prof. Dr. D. Federico Mayor Zaragoza

Adjuntaba el PDF de la primera versión de esta 3ª edición de la monografía, que retiré por contener erratas, esta versión tiene algunas líneas más, que aumentan el número de páginas y ligeras modificaciones.

2011 Año Internacional de la Química

2019 Año Internacional de la Tabla Periódica



*Tomada de UBC Library Digital Resources Historical Photographs. <http://angel.library.ubc.ca/u?/ubcnew,26058>
Se gradúa y doctora en el University College de Londres, estuvo asociado con la University of London y Oxford University antes de incorporarse a la UBC faculty. En 1968 inicia su actividad en la University of British Columbia (UBC) en donde ejerce como profesor de psiquiatría, 16 años; solo a efectos administrativos, como nos indica en el correo-e. de 29/12/2018, reproducido en la página 53, enseñando e investigando. Desde 1984 figura como profesor emérito de la UBC.*

24 April 1919, London – 7 February 2021, Vancouver, Canada.

INDICE

Correo-e. a LI Woolf	2	Agradecimientos	207
Prefacio	5	Bibliografía	208
Prólogo. A la 3ª edición de 2019	12	Figuras ... 3, 73, 113-124, 132, 135, 155, 191, 217, 219, 242, 245, 247 y 250	
Descripción y diagnóstico de la fenilcetonuria (PKU)	56	Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito en 1976. Dra. María Jesús Obregón	218
Tratamiento dietético	65	Acto de entrega del Premio Reina Sofía al Prof. Dr. D. José Mª Fraga Bermúdez	219
Programas de Tría Neonatal (TN)	71	Dedicatoria en Memoria de Antonio Maya	220
Contribuciones de Louis I. Woolf	81	Discurso de Agradecimiento José Ramón Alonso Fernández	231
El Programa Español de Tría Neonatal	106	La prolinuria, una serendipia. <i>Reflexiones sobre la reciente historia del cribado neonatal de metabolopatías en España.</i> Dr. J Bellón	239
Cromatografía.....	110	La tría para las galactosemias en Europa, un comentario. Prof. Dr. Mª Estela Rubio Gozalbo.....	251
Figuras	113-124	Programas de Cribado Neonatal de Galicia y Cataluña. Dr. José Luis Marín Soria	255
Ensayo de reductores en orina	122-124	Contribución al CBGC de Murcia a inicios de la década de 1980. Prof. Dr. D. Francisco Solano Muñoz	269
Iniciativas	125	Código AME: de la paliación sin opciones a la urgencia diagnóstica precoz. Dr. Miguel Lafuente-Hidalgo, Dra. Rosana Ranz-Angulo	271
Hipotiroidismo congénito	131	Nomenclatura.....	277
Importancia de la orina	136	El Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona. Dr. D. Juan Sabater Tobella	278
Resultados	137-140	Ensayos clínicos	281
Metodología.....	141	Epidemiología MALEFICIENTE O MALÉFICA O MALIGNA.....	282
Primer Programa Oficial de Tría Neonatal en 1958	143		
Epílogo.....	148		
Post Escritos, JR Alonso-Fernández.....	149		
1.- Leucinosis	149		
2.- Correspondencia con Louis I Woolf	150		
3.- Estudios sobre los programas de Tría Neonatal en España ..	151		
4.- Relaciones con Diane B Paul	152		
5.- Comentarios sobre los trabajos de Brosco y col. de 2006 ...	157		
6.- Comentarios sobre los trabajos de Brosco y col. de 2008 ...	172		
7.- La Tría Neonatal de Galactosemia en Galicia	174		
Respuesta al documento "CRIBADO NEONATAL DESDE LA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA. Situación y recomendaciones"	177-178		
8.- Párrafos ya mencionados en parte	182		
- AETS y MBE	182		
- Epidemiología y Enfermedades Minoritarias	183		
- Vuelta a la Verdadera (Real) MBE	183		
- El SAT, Metabolopatía Adquirida de Depósito	184		
Laboratorio Municipal de Ourense	190-191		
- Utilización de las AETS	192		
- Antetítulo	193		
9.- Reflexiones a los 50 años de iniciada la Tría Neonatal	194		
10.- Historia de la Fenilcetonuria y Prevención del Retraso Mental, Eurico Camargo Neto	196		
11.- Llegada ELSI a la Tría Neonatal	197		
12.- Revisiones sistemáticas, metanálisis y recomendaciones de Tría Neonatal	203		

Prefacio

NACIMIENTO, DESARROLLO Y FUTURO DE LA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE GALICIA.

José Peña Guitián*

Antecedentes.

La historia de la creación y desarrollo de una “Unidad de diagnóstico de errores congénitos de metabolismo de Galicia” se inicia con la llegada del Prof. Manuel Suárez a la Cátedra de Pediatría de Santiago de Compostela (que ocupó entre 1948 y 1960 siendo el que suscribe alumno de los últimos cursos y, posteriormente, su sucesor en la Cátedra). Suárez se encontró allí con una estructura física y organizativa muy deficiente, pero en modo alguno se arredró. La Clínica Universitaria de Pediatría estaba ubicada en el Hospital Real (hoy Hostal de los Reyes Católicos) y consistía en una sala corrida de unos 150 m² de superficie, con piso de madera, ocupada por cunas y camas y, adyacentes, un espacio para “baño y aseo” y un “cuarto de curas”. Lejos de desanimarse Suárez consiguió en el plazo de dos años que la Clínica contara, (además de teléfono), con una Sala de hospitalización sectorizada por edades, un área específica de Consulta externa, una instalación exclusiva de Radiología pediátrica, una Cocina dietética para preparar los alimentos infantiles, un Laboratorio pediátrico (con el primer fotocolorímetro que tuvo la Facultad de Medicina de Santiago) y, muy poco después, un Electroencefalógrafo de 4 canales, también el primero que se instaló en Galicia.

En este ambiente innovador -casi diríamos que beligerante porque las innovaciones no siempre son aceptadas de buen grado al principio- se iniciaron varios proyectos de investigación y uno de ellos se refería al “retraso mental”: A los niños que llegaban a la consulta, así como a los que estaban ingresados en las Instituciones benéficas de la ciudad que acogían niños, les aplicamos el “test del cloruro férrico” en la orina lo que nos permitió identificar tres de los cuatro primeros casos publicados en España de fenilcetonuria (1958). Aunque a estos niños se les administró un régimen alimenticio “bajo en proteínas” inspirado en la propuesta de Bickel, (entonces no se disponía de hidrolizados de caseína carentes de fenilalanina) su situación clínica –niños ya mayores y con déficit mental severo– no se modificó sustancialmente.

*Profesor Emérito de Pediatría

2.- La década de los sesenta

Al quedar el que suscribe “Encargado de la Cátedra y Clínica de Pediatría de Santiago” se mantuvo el tema entre sus prioridades. Se dio además la circunstancia de que coincidieron aquellos años con unas promociones de jóvenes licenciados inteligentes y motivados por el estudio y la investigación pediátrica lo que permitió una orientación en el Servicio no solo generalista sino también por “subespecialidades” o “áreas específicas.”: Así fue el caso de Rafael Tojo - que se interesó inicialmente en el estudio del bocio en Galicia, antes de polarizarse en las áreas del Crecimiento y la Nutrición; de José María Fraga orientado a la Neonatología; de Manuel Pombo a la Endocrinología Pediátrica; de Manuel Castro Gago a la Neurología pediátrica; de Casilda Esquete a la Paidopsiquiatría. etc.

Otra circunstancia, que después resultó decisiva, fue la conexión que establecimos con el que ya entonces era pionero y después llegó a ser el gran líder español en el diagnóstico precoz de metabolopatías: me refiero al Prof. Federico Mayor Zaragoza a la sazón Catedrático de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada y que, con la colaboración desde el primer momento de Magdalena Ugarte pusieron en marcha un Laboratorio de Análisis en la Jefatura de Sanidad de aquella ciudad y a Granada enviábamos desde Santiago muestras de sangre y orina de nuestros pacientes para ser analizadas.

3.- Nace el Plan Nacional de prevención de la subnormalidad

La “década de los 70” puede en verdad ser considerada como “década prodigiosa” tan grande y trascendente fue el número de acontecimientos que marcaron la vida política y sanitaria de nuestro país. Uno de ellos, en apariencia una peripecia personal del protagonista, fue decisivo para el éxito final. Me refiero al traslado del Prof. Federico Mayor Zaragoza (F. M.) desde la Cátedra de Granada a la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid y hacerlo además con sus más destacados colaboradores entre ellos la imprescindible Magdalena Ugarte. Instalado F.M. en Madrid pudo entonces acometer su gran desafío y antiguo proyecto: Lograr en España un “Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad”. Fue una gestión larga y laboriosa que se inició con la identificación de un grupo numeroso de interesados en el tema formado por médicos, investigadores y expertos de varia procedencia, todos seducidos por el ambicioso proyecto de F.M. Después de numerosas reuniones de carácter técnico y organizativo en las que la citada Magdalena Ugarte actuó de coordinadora y después de haber obtenido el patrocinio de Su Majestad la Reina Doña Sofía como Presidenta del Patronato, nació el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad en 1977, dirigido en su aplicación operativa por un Consejo Nacional presidido por el Dr. Zamarriego y del que tuve el honor de formar parte. El Plan aprobado contemplaba la creación de un Centro en Galicia ubicado en Santiago de Compostela y que, al principio, cubría también las provincias de León y de Oviedo. La financiación inicial del Plan (exigencia que era necesario asegurar para garantizar su puesta en marcha) también se solventó con una propuesta imaginativa del propio F.M. que lo presentaba con un requerimiento previo y era que el Plan asegurase la aplicación del *screening* de Metabolopatías “a todos los recién nacidos de España”.

Desde su implantación y hasta la actualidad, la dependencia administrativa del Plan sufrió diversas vicisitudes (Dirección General de Sanidad, Insalud, Universidad...) si bien y una vez consolidado el “Estado de las Autonomías” pasó a depender de la Consellería de Sanidade a través de la Dirección Xeral de Saúde Pública y en la que tuve el honor de ser nombrado “Director del Programa de Prevención da Subnormalidade da Xunta de Galicia”. En la actualidad el programa depende de la Dirección Xeral de Saúde Pública a través de su “Servicio de Programas Poblacionales de Cribado”.

Y puesto que hablamos de un aspecto sociosanitario de la “Década de los setenta” séame permitido mencionar la enorme trascendencia que supuso en el aspecto “asistencial” de los Hospitales Clínicos el convenio firmado en 1973 entre el INP y el Ministerio de Educación y Ciencia en virtud del cual se arrumbaba la hasta entonces vigente “Ley de Coordinación” y la Seguridad Social sustituía a la tradicional “Beneficencia” hasta entonces dependiente de las Diputaciones Provinciales. La puesta en marcha de esta nueva relación significó una generosa dotación tanto de personal asistencial como de medios diagnósticos y de recursos terapéuticos.

4.- Ya tenemos un Laboratorio de Análisis

Ya entonces éramos bien conscientes de que el éxito del programa y su futuro iba a depender fundamentalmente de un primer y correcto diagnóstico y que este diagnóstico no sería clínico sino fundamentalmente analítico. Resultaba pues crucial identificar a la persona idónea para dirigir al Laboratorio de análisis pues no solamente debía de ser experto en la técnica sino tener la capacidad organizativa y de selección de colaboradores adecuados a las peculiaridades del trabajo especialmente a la precisión del mismo, así como a los estrechos márgenes de tiempo para dar los resultados. Para esta tarea fue elegido José Ramón Alonso Fernández (J.R.A.F.), químico de formación básica y con experiencia en el Laboratorio de Química Física de la Facultad de Farmacia y previamente en Química Analítica de la Facultad de Ciencias. (La propuesta partió del Dr. José María Fraga con quien iba a tener trabajo en común pues ya era Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital y la sintonía entre ambos –como así fue– resultaba fundamental). La designación no pudo resultar más acertada y exitosa. Lo primero que hizo J.R.A.F. fue familiarizarse para un trabajo novedoso para él y para ello nada mejor que hacer una breve estancia en un servicio que ya funcionaba a pleno rendimiento en el tema como era el Laboratorio de la Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular del Prof. Mayor en la Universidad Autónoma de Madrid que estaba dirigido por la Dra. Magdalena Ugarte quien asesoró a J.R.A.F. no solo en la estrategia del screening sino también en la selección del aparataje inicial y la metodología del procedimiento. Así nació el Laboratorio de Metabolopatías que se instaló en la 5ª planta del Hospital General de Galicia ubicado en la calle Galeras hasta el año 2000 fecha en la que pasó a instalarse en el actual Hospital Clínico Universitario. J.R.A.F. se rodeó inicialmente de una farmacéutica, una bióloga y una química; hoy están junto con él otros dos químicos (J.A. Cocho y M.D. Bóveda) una farmacéutica (D.E. Castiñeiras) y dos médicos (C. Colón y A.J. Iglesias). Una particularidad de la Unidad de Santiago fue que incorporó también el área- entonces emergente- de Citogenética que estuvo dirigida por la Dra. Alicia Ansedé, adscrita al Departamento de Anatomía (Prof. Suárez Núñez).

5.- Desarrollo y mejoras de la Unidad

A lo largo de los casi 35 años transcurridos el Laboratorio de Metabolopatías experimentó varios desarrollos

a) -En el año 2000 después de una extensa y crítica evaluación de los pros y contras de las aplicaciones de la espectrometría de masas (E.M.) al diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo (ECM) en el periodo neonatal y ante la positividad de los estudios de eficiencia que se estaba llevando a cabo en diversos países, así como el consenso y los informes de sociedades científicas y de administraciones sanitarias se decidió incorporar al Centro esta metodología. De ponerla en marcha se encargó al Dr. José Ángel Cocho para lo que hizo previamente varias estancias en Italia, Dinamarca y Australia.

El Centro de Santiago se convirtió en una Unidad de referencia en la aplicación del cribado neonatal ampliado (CNA) al que acudieron y acuden a formarse especialistas de diversos países y en el que se instruyen los MIR de las especialidades analíticas de muchos hospitales españoles. El Centro fue también uno de los primeros a nivel mundial en aplicar esta metodología a la identificación de las hexosas monofosfato en el diagnóstico precoz de las galactosemias. El desarrollo de la EM permite disminuir los falsos positivos y aplicar análisis de segundo y tercer nivel en los procesos analíticos para lograr un mejor diagnóstico de los ECM (J.A. Cocho, D. Castiñeiras y C. Colón).

La aplicación de esta tecnología a las muestras de sangre y orina permitiría por una parte la identificación de más de cien metabolopatías (cribado neonatal ampliado) y por otra se adelanta el diagnóstico precoz en alguna de ellas (como es el caso de enfermedad de “jarabe de arce” de la que Galicia tiene la más alta tasa del Estado). En el momento actual la capacidad diagnóstica se limita a 59 patologías y se han detectado pacientes de 30 de ellas, excluyendo los procesos leves o las anomalías transitorias (La potencialidad de esta tecnología es mucho mayor pues podría incluir el área de las hemoglobinopatías, el de las enfermedades lisosomales, etc. que actualmente no forman parte de la *tría neonatal*).

b). -La dotación instrumental también se enriqueció con un equipo robotizado, AutoDELFIa para determinación de TSH aplicable a la detección del hipotiroidismo congénito, así como de un lector de placas de microtitulación para lecturas de absorbancia y fluorescencia “ExpectraMax M2” de Molecular Device (generosa donación de la Fundación Paideia) *.

c). -La estrecha colaboración que la Unidad mantiene con el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid permitió nuevos conocimientos: por ejemplo, constatar la variedad genotípica del déficit de fenilalaninahidroxilasa (PHA) con 34 mutaciones diferentes entre ellas 5 nuevas en la población gallega.

d). -En la evolución histórica de la Unidad llegó un momento en el que nos apercebimos de que el sistema asistencial convencional no cubría satisfactoriamente las exigencias sociales, pedagógicas y educativas de los niños afectados. Fue por ello por lo que, con la ayuda y colaboración de la (entonces) Caixa Galicia

*En 2013 la Fundación PAIDEIA junto con la Fundación Ramón Domínguez y los Laboratorios Biomarin participaron en la adquisición de un pipeteador robotizado Zephyr de PerkinElmer.

se estableció, en el año 1983 y en el área de La Barcia, una “Unidad de Estimulación Precoz” dotada de personal especializado y polivalente, Unidad que funcionó durante 7 años y que acumuló más de 600 historias clínicas (esta Unidad estuvo dirigida por la Pediatra Dra. Elena Ogando).

e). -También con el paso de los años y el acúmulo de nuevos pacientes y nuevos conocimientos que sumaban número y complejidad a los tratamientos dietéticos y farmacológicos exigieron un seguimiento clínico altamente especializado. Sintiendo esta necesidad el Departamento de Pediatría del Hospital Clínico procedió a la creación de la unidad asistencial dedicada en exclusiva a las enfermedades metabólicas identificadas y seguidas en el programa de screening. De esta Unidad se hizo cargo la Dra. M^a Luz Couce, adscrita al Servicio de Neonatología (Prof. J.M. Fraga).

f). -Para facilitar el tratamiento dietético de las Metabolopatías por parte de los familiares un grupo de componentes del Servicio de Neonatología del Hospital (Dres. M^a L. Couce, Dr. A. P. Muñuzuri y J.M. Fraga) abrieron una página web (www.odimet.es), para facilitar los cálculos de regímenes dietético - metabólicos.

g) -Incluimos también en esta sección la estructura y funcionamiento de una “Unidad de Tratamiento y Seguimiento de pacientes con Errores congénitos del Metabolismo” que proporciona a los niños enfermos atención médica y asesoramiento de manera continuada a la manera de “Casa Médica de los pacientes con errores congénitos del metabolismo” a la que atribuimos muy grande potencialidad futura. (No hay que olvidar que estamos hablando de enfermedades que “tratamos” y con gran éxito en la mayor parte de las ocasiones, pero que “no curamos”).

h) -Santiago, como Unidad de referencia* en el Diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo -Además de los Hospitales y Centros Sanitarios de Galicia, la Unidad de Santiago recibe muestras para análisis de 57 Hospitales españoles y mantiene intercambios con 15 Centros extranjeros. El Laboratorio de Santiago está integrado en un grupo de “Centros en red” para la confirmación de diagnósticos complejos o singulares con diversos Hospitales de Europa, EEUU, etc.

i) -Destacamos finalmente la rapidez y amplitud con la que la sociedad gallega aceptó la realización de esta técnica a los recién nacidos y ello pese a tratarse de una sistemática cruenta y laboriosa que está lastrada por un nada despreciable porcentaje de repetición por tomas defectuosas o sospechas. Pero la aceptación por parte de la población no puede ser mejor pues en el año 1997 alcanzó el 99.9% y el mismo nivel continúa.

6.- Premios y distinciones.

a). En el año 1995 el Centro de Santiago tuvo el alto honor de recibir la *Mención Honorífica/Voto de Reconocimiento* del “Real Patronato de Prevención y de Atención a personas con minusvalía” que fue concedido “a la atención Clínica y provisión dietética de los pacientes atendidos, así como del trabajo de “apoyo sanitario y cooperación a los padres de los pacientes”.

b). En el año 2008, el Prof. José María Fraga Bermúdez recibió el *Premio Reina Sofía de Prevención de la discapacidad* por su aportación sobre “Diagnóstico precoz de los Errores congénitos del Metabolismo: Un camino hacia la salud y la

*En 2014 fue Reconocida Oficialmente como Unidad de Referencia. CSUR. Incluida en la Red Europea de Referencia ERN.

prevención”. La concesión del Premio llevaba implícito el reconocimiento de la implicación del Dr. Fraga en el proyecto. La distinción premia su exitosa gestión tanto la desempeñada como Jefe del Servicio de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico de Santiago en toda la historia de la Unidad, desde sus inicios en 1978 como en su papel de coordinador en el día a día de la relación clínico-laboratorial. Asimismo, nos complace reconocer y destacar que suya fue la gestión financiera que permitió adquirir la tecnología de “masas en tándem” y que supuso un salto cuantitativo y cualitativo en la capacidad operativa de la Unidad.

c). Asimismo, nos cumple destacar que en este mismo año (2011) la Dra. M^a Luz Couce Pico “reconociendo sus numerosas y notables aportaciones a esta rama de la Medicina” ha sido designada *Miembro del Grupo de Expertos de Enfermedades Metabólicas del Ministerio de Sanidad*.

7.- El futuro inmediato

Como medida de prevención secundaria (la prevención primaria queda en perspectiva de ser alcanzada en un futuro) se vislumbran avances sustanciales y a corto plazo tanto en el plano diagnóstico como en el terapéutico. En el diagnóstico y siempre con el objetivo de hacerlo pre-sintomático, se detectan importantes avances constantemente de manera especial en las áreas de la biología molecular y del conocimiento del genoma humano. En cuanto al tratamiento y además de los vinculados con la dieta alimenticia, el progreso vendrá seguramente por el uso de los co-factores y el tratamiento enzimático sustitutivo. En esta perspectiva y como proyecto estrella – que además se enmarca en el área de la colaboración interdisciplinaria entre “Laboratorio de Metabolopatías” (Dr. C. Colón) y la “Fundación de Medicina Genómica” (Prof. A. Carracedo) es de destacar que, en 2011 ha sido seleccionado el Centro de Santiago como uno de los cuatro en el mundo para instalar los primeros equipos *Ion Torrent*, equipo que por una parte permite realizar el análisis genético simultáneo de las 54 entidades nosológicas que nuestra Unidad es capaz de diagnosticar y, por otra, detectar la “fibrosis quística” que es la enfermedad hereditaria más frecuente de la raza blanca y hacerlo –lo que en esta enfermedad es importantísimo– en el periodo neonatal. A destacar que el instrumento “*Ion Torrent*” permite secuenciar de forma simultánea más de diez millones de kilobases, lo que lo hace ideal para tria neonatal.

8.- Reflexión final: ¿criterio restringido o aperturista en el listado de enfermedades a cribar?

Por muchas razones nuestro criterio –que por otra parte gana adeptos progresivamente – está en la línea aperturista. Y nos permitimos aquí incluir algunos comentarios en la lista de apoyo a esta opción. En efecto, no parece admisible que en pleno siglo XXI se deje de diagnosticar un paciente, niño, pudiendo hacerlo fácilmente pues incluso en el supuesto de que tal diagnóstico no fuese tributario de serle aplicado en ese momento un tratamiento eficaz, la sola utilización del conocimiento con fines eugenésicos justificaría su realización. Y es que el *screening*, afecte o no al área neurológica (caso de la fibrosis quística o de la hiperplasia suprarrenal congénita o de las hemoglobinopatías), más allá de un test diagnóstico es una forma de proteger la salud tanto en orden individual como generacional. No se trata solo de acumular el conocimiento (que ya no sería poco) sino también de ofrecer una información preventiva de aplicación inmediata o futura.

Queda ya muy lejano el tiempo y el contexto socio-cultural para aceptar como inmutables los criterios formulados en su día (1968) por Willson y Junger y adoptados por la OMS. Hoy se reconoce universalmente que la mejor manera de contrarrestar el aumento de los costes sanitarios consiste en “mantener en salud” a la población. Y la estrategia del *screening* es reconocida como “uno de los más exitosos programas de salud pública”. Seguramente por entenderlo así es por lo que el SERGAS nos ha prestado siempre todo el apoyo y comprensión lo que mucho agradecemos. Además, estamos hablando de una estrategia que, ya sea diagnóstica y terapéutica o sea simplemente diagnóstica, se aplica siempre al Niño y el Niño es una prioridad: “el Niño no puede esperar” ¡Qué bien, en este contexto, se pueden aplicar los versos de Gabriela Mistral!:

*El Niño no puede esperar
Ahora mismo es el momento
Sus huesos se están formando
Su sangre se está haciendo
Y sus sentidos se están desarrollando
A El no podemos responder.....mañana
Su nombre es Hoy*

Prólogo

A la 3ª edición de 2019

Se cumplieron en el pasado, 40 años de funcionamiento del Laboratorio de Detección de Alteraciones Genético-Metabólicas y Nutricionales, que comencé a diseñar e instalar en octubre de 1977, en la 5ª planta del desaparecido Hospital General de Galicia, en la calle Galeras de Santiago de Compostela, que hoy se llama Laboratorio de Metabolopatías y está en el Hospital Clínico Universitario, en la Choupana; también se dijo en la *VI Reunión Gallega y III Hispano Lusa, Nuevos Retos en los Errores Innatos del Metabolismo*, el 30/11/2018, que el pasado año se alcanzó el millón de recién nacidos (RN) analizados (realmente, para llegar a esa suma, hay que añadir, diagnósticos en pacientes con sospecha de metabolopatía y otros); tuve el honor de participar en 1994, invitado por el Dr. Maya, en el *Seminari de Salut Pública. El Cribatge de la Fenilcetonúria i l'Hipotiroidisme Congenit a Catalunya: Un milió de Nadons Analitzats*. El Programa con mayor y más dilatada experiencia del Reino de España. En la *Taula Ronda: Evolució i Perspectives de Cribatge Neonatal*. Con la ponencia: *Resultados y Situación de los Programas de Detección Precoz en España. Resultats i situació dels programes de detecció precoç a Espanya* https://www.researchgate.net/publication/330998996_Resultados_y_situacion_de_los_programas_de_deteccion_precoz_en_Espana_Resultats_i_situacio_dels_programes_de_deteccio_precoc_a_Espanya El pasado año, hizo 50 la Tría Neonatal (TN) española, iniciada en Granada en 1968.

El Laboratorio se ocupó desde el primer momento, de poner en marcha el Programa de Detección Precoz Neonatal de Metabolopatías e Hipotiroidismo Congénito, inicialmente para Galicia, Asturias y la provincia de León; que era el cometido principal, para el que nació, en el marco del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (PNPS).

REAL PATRONATO DE EDUCACION ESPECIAL
PLAN NACIONAL DE PREVENCION DE LA SUBNORMALIDAD
CENTRO REGIONAL DE GALICIA

UNIDAD DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ALTERACIONES
GENETICO - METABOLICAS Y NUTRICIONALES
APARTADO 149
TELEFONO (981) 59 47 82
SANTIAGO DE COMPOSTELA

CLINICA UNIVERSITARIA DE
PEDIATRIA Y PUERICULTURA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

Membrete del Centro en el inicio de su actividad en 1978

ES EL CUARTO DE ESPAÑA

Santiago cuenta con un Centro Regional de Enfermedades Genético-Metabólicas

— Su misión es detectar anomalías metabólicas que puedan ser causa de subnormalidad



El director general del Instituto de Educación Especial, señor Nolasco García-Saeco, inauguró ayer en la Clínica Universitaria de Pediatría, del Hospital General de Galicia, el Centro Regional de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Genético-Metabólicas. Había prometido inaugurar el director general de la Salud Pública y Sanidad Veterinaria, Sr. Esteban Velázquez, quien por ocupaciones oficiales no pudo desplazarse a Santiago. Se hallaban presentes el Rector de la Universidad, Prof. Suárez Núñez; el catedrático de Pediatría, Prof. Peña Guitián; el profesor agrado de la referida Clínica, Dr. Tojo Sierra y los catedráticos y jefes de Clínicas vinculadas a la de Pediatría.

Se inició esta importante jornada para el futuro de la actividad pediátrica con una explicación a cargo del Prof. Tojo Sierra de los gráficos en los que se recogen interesantes estadísticas sobre el desarrollo de algunas enfermedades infantiles, dedicando especial atención al bocio en los niños. Después se efectuó la visita a las instalaciones del Centro de Enfermedades Genético-Metabólicas y finalmente tuvo lugar un acto científico en el auditorio de la Facultad de Medicina en el que intervinieron el profesor Peña Guitián, el delegado provincial del SEREM (Servicio que ha colaborado en la creación del Centro de Genética y Metabolismo infantil), el director general de Educación Especial y cerró el acto el Rector de la Universidad, Prof. Suárez Núñez.

EL LADO PSICOLÓGICO DEL NIÑO

Durante la inauguración celebrada ayer en Pediatría tuvimos ocasión de visitar el Departamento Polivalente y allí el catedrático Prof. Peña Guitián nos ofreció una información que consideramos de mucho interés y actualidad.

—Esta parte de la Clínica está dedicada a niños de toda clase de enfermedades y de edades. Consideramos el lado psicológico

del niño, la cuestión emocional del niño que su propio sería el de la casa paterna, sus juguetes, su familia. Como una parte de los niños que aquí reciben asistencia están en edad pre escolar y escolar, hemos tratado de habilitar para ellos un local para que el tiempo que estén aquí no queden privados emocionalmente y pedagógicamente de esas dos condiciones. El Ministerio de Educación y Ciencia nos ha dotado de los servicios de una maestra. El niño al se alza en el Hospital tratamos de que no sólo sea alta desde el punto de vista médico, sino que ese tiempo de consulta y de estancia no suponga para él una merma de su ambiente del lugar donde normalmente habita y la atención preescolar o escolar que recibía.

—¿Cuántos niños pacientes hay en la Clínica de Pediatría?

—En estos momentos unos 140. Varía en cuanto al índice de ocupación, que es más alto que el cien por ciento en razón de que la demanda es grande. Son de todas las edades, desde el niño recién nacido hasta el niño mayor. Como ustedes pueden apreciar, estamos muy agobiados. Por ejemplo, los pasillos están también ocupados. Esta es una de las razones, entre otras muchas, por lo que se va a la segregación de este Hospital General en los departamentos de Ginecología y de Maternidad y de Pediatría a una Unidad hospitalaria, ya programada, etc., que se va hacer en el Campus Universitario de la Residencia.

—Prof. Peña, ¿qué problema más agudo es el que hay actualmente en las enfermedades de la infancia?

TODAVIA LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

—Numericamente hay dos o tres problemas, todavía el de las enfermedades infecciosas y dentro de ellas, aunque no es muy frecuente, por el especial efecto que tiene en cuanto a su gravedad y al impacto que hace, es la infección meningocócica. Ahora está emergiendo mucho

el problema de los accidentes y de las intoxicaciones, algunas muy graves, algunas son domiciliarias y otras, no. Ahora también está surgiendo una importancia muy grande el problema de los tumores. El cáncer en el niño es otro problema muy importante. Y después toda la patología variada de órganos.

—No refiera seguidamente el profesor Peña Guitián:

—No podemos olvidar tampoco otro problema importante en el niño, que es el de las malformaciones, es decir el niño que nace con malformaciones que no sólo es peligroso cuando nace sino cuando se hace vitalicio. Luego el gran problema del niño subnormal. La patología de los órganos influye mucho en los niños.

Dice que la edad infantil es sana y añade que "si hacemos bien la profilaxis y acertamos en la labor preventiva, la salud del niño debe mejorar en esos procesos de crecimiento y desarrollo. La edad infantil cuanto más alta, más sana es".

UN CENTRO PARA PREVENIR

El Dr. Alonso Fernández está al frente del Laboratorio del Centro de Diagnóstico y Tratamiento que acababa de inaugurarse. Nos explica la fundación del nuevo departamento:

—Aquí se reciben las muestras de sangre y de orina de los niños pequeños y se hacen unas pruebas para detectar posibles anomalías metabólicas que pueden ser en un futuro causa de subnormalidad en el niño. Hay una serie de alteraciones metabólicas que se pueden detectar con cierta anticipación a que se presente la enfermedad.

—(En qué otros Hospitales hay departamentos como este

—Por supuesto, en Galicia es el primero que se instala. Funcionan otros en Madrid, Barcelona y Granada.

El Centro cuenta con seis personas dedicadas cada una a una función docente. Hay bioquímico, un químico, un farmacéutico, un biólogo y un maestro industrial.

La elección de técnicas, métodos, procedimientos analíticos, flujo de trabajo, comunicación de resultados, registros y archivos, la hice después de la visita a los Laboratorios de Madrid y Barcelona, esto evolucionó de modo continuo.

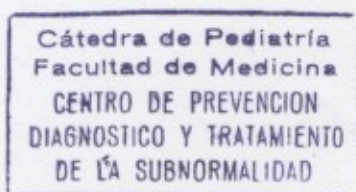
La inauguración oficial, cuando ya llevábamos varios meses de actividad, fue el 19 de diciembre de 1978. Se añade al lado el recorte de prensa con la noticia, el día 20, en el diario local "El Correo Gallego".

Erróneamente se había dicho que este Centro era el cuarto en España con esta finalidad, cuando el cuarto había sido el de Murcia, el nuestro fue el quinto. Es el primero instalado en Pediatría —con la dirección del neonatólogo JM Fraga— y en un Hospital, por lo que no tendrá el problema de la falta de Unidad de diagnóstico y seguimiento, comentada en las páginas 225 y siguientes. La noticia fue recogida también en otros diarios gallegos, "La Voz de Galicia", "El Faro de Vigo", y más. Aparecieron imágenes grabadas, del Laboratorio y asistentes, el día 19, en los informativos, de TVE en Galicia.

Noticia aparecida en El Correo Gallego el 20 de diciembre de 1978, dando cuenta de la inauguración del Laboratorio y de las Autoridades asistentes.

Posteriormente el membrete se simplificó

CLÍNICA UNIVERSITARIA DE PEDIATRÍA
UNIDAD DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALTERACIONES
GENÉTICO - METABÓLICAS Y NUTRICIONALES
—
HOSPITAL GENERAL DE GALICIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA



DIRECCIÓN POSTAL: APARTADO DE CORREOS, 149 - TELÉFONO (981) 58 52 00 - EXT. 252

El sello y el pie de página completaban el documento

Tengo que decir, que la primera vez que oí mencionar a Louis I. Woolf – el 24 de este mes cumple 100 años y es muy ignorado, muy injustamente – fue en abril de 1994, durante el III Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, en Sevilla, al que fui invitado por el Dr. Fidel Gayoso Gómez, para participar en la sesión «*Aportación de la Bioquímica al Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas. Perspectivas futuras.* Con la ponencia *Resultado actual y perspectivas del despistaje sistemático de enfermedades metabólicas en España*» (el título no es mío), https://www.researchgate.net/publication/330999366_Resultado_actual_y_perspectivas_del_despistaje_metabolico_en_Espana que fue seguida de un coloquio, en el que tuve que aclarar que hablábamos de cumple días y no de cumple años, porque alguien confundió los cinco días de vida, que mencionamos, con cinco años, le parecía que ya con cinco años era una detección precoz; en ese Congreso conocí al Prof. Fermín Sánchez de Medina Contreras, que me habló del viaje que realizó en febrero de 1968 a Oxford, junto con el Prof. Mayor y el Dr. Muro, de la Dirección General de Sanidad, del entonces Ministerio de Gobernación,

con la que habían realizado con éxito los contactos oportunos; para reunirse con el Dr. Woolf (al que se refirió en un primer momento como “aquel señor”, dirigiéndose a la Prof. Magdalena Ugarte, que también estaba en la conversación, junto con otros que trabajábamos en el mismo asunto), le pedí un artículo sobre lo que estaba contando, que es el de Ref. [173] en esta monografía; en este artículo, escribe «Recuerdo la impresión que causó en ellos (los compañeros “de Sanidad”) la primera petición de análisis de fuera de Granada, concretamente de Galicia, realizada por el Dr. Peña». Estábamos en el 25 aniversario del comienzo de la Tría Neonatal en España y con ese motivo el Institut de Bioquímica Clínica, publicó el Libro “Del Cromosoma al Gen” [ISBN: 84-7794-395-8 Depósito legal: B.37.543-1995], conmemorativo de sus 25 años; A. Maya y M. Puliol, escriben el Capítulo 14 “*Concepto de Cribaje Neonatal, Antecedentes Históricos, Programa de Detección o Cribaje Neonatal de Cataluña y Baleares*”; en el último punto del primer párrafo escriben «En castellano las palabras “cribaje y tría” traducen correctamente el término *screening* para la definición indicada.», en su referencia 13 (la Ref. [21] de esta monografía; la 23 del texto que escribimos Maya y yo en marzo de 1998, que tiene la Ref. [197] en esta monografía y que no consta en su versión anterior –Documentos 44/95 de diciembre de 1995 [Depósito legal: M. 853 – 1996]–, en la Tesis Doctoral de A Maya de 1974, solo hay una referencia de Woolf, no es esta), descubrí el trabajo Ref. [21] que Woolf aportó a la reunión *Phenylketonuria and Allied Metabolic Diseases*, que pedí a la biblioteca de la USC y fue enviado por The British Library el 5 de junio de 1996 y me encontré, que allí estaba lo que había conocido en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAM (habían añadido la cromatografía en capa fina de la muestra de sangre y prescindido de alguna cromatografía en papel de la muestra de orina), seguí el rastro de Woolf, encontrando, entre otros, el artículo de la referencia [1] de esta monografía, lo que me espoleó a seguir buscando la obra de un químico como yo, que parecía que estaba siendo injustamente ignorado, en la cita [86] de esta monografía, encontré la referencia a J Peña [42]; se lo comenté al Prof. Peña en la cafetería de personal del Hospital Clínico y desconocía el hecho [el Prof. Peña, sigue acudiendo diariamente al Hospital y mantiene despacho], pedí a la biblioteca el trabajo de Peña, el 13 de febrero de 2006, que la USC pidió al Centro de Información y Documentación Científica (CINDOC) y en la última doble página fotocopiada, estaba la primera del trabajo consecutivo de Suárez y Peña [43], que recibí el 29 de marzo de 2006, con lo que le descubrí al Prof. Peña, que los primeros tratamientos de fenilcetonúricos en el Reino de

España, los habían hecho ellos (llama la atención el que la revista no esté en la USC, cuando el director era su Catedrático de Pediatría Dr. Manuel Suárez Perdiguero, la Dirección, Redacción y Administración, estaban en Zaragoza). El Capítulo 15 del libro, lo escribe T. Pámpols y lo titula “*Futuro de la Detección Precoz o Tría Neonatal*”. El trabajo de Berry y col. de 1958 [62], en que se describe el empleo de la muestra de orina en papel, lo recibí más tarde, Maya lo conoció por mí (en el texto de la Ref. [197], al referirme a la muestra de orina impregnada en papel y seca, escribí “espécimen de Woolf”, ahora lo refiero como “espécimen de Berry-Woolf”) y en la memoria con la que consiguieron el Premio Reina Sofía de 1996 [Investigaciones Encaminadas a la Prevención de las Anomalías Cromosómicas y de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Depósito legal: M. 9.163 – 1998], lo introdujo en la página 177, indicando que después de que Woolf, Gibbs y Centerwal iniciaran la tría neonatal en 1957, empleando la orina líquida (aunque Centerwal realmente lo hacía en el pañal empapado con la orina), “en 1958 en Cincinnati (Berry) impregnando con orina muestras de papel de filtro” (hay que añadir que dejaba secar el papel, con lo que facilitaba el envío por correo postal); recordemos que Helen K. Berry, es autora del test que lleva su nombre para detección de glicosaminoglicanos en orina, utiliza también el papel como medio en que se realiza la concentración de la muestra, la cromatografía radial y la reacción de coloración. Pedí otro trabajo del mismo tipo que el de Sánchez de Medina, al Dr. Juan Sabater Tobella, sobre los comienzos en Barcelona del Laboratorio y Programa de Tría Neonatal, para publicar en el mismo Boletín, pero este dejó de publicarse, por decisión de los nuevos miembros de la Comisión de la SEQC, cuando dejó de presidirla A. Maya y yo dejé de formar parte de ella, es la Ref. [177], la puse hasta ahora como comunicación personal del 30 de junio de 1995 y en esta edición está incluida tal como la recibí entonces, por fax, al final de este volumen.

El Laboratorio que se ocupó inicialmente de la Detección del Hipotiroidismo Congénito, fue el de Fisiología en la Facultad de Medicina, al que enviábamos una de las dos tarjetas, para recoger las gotas de sangre en papel adsorbente, empleadas en los inicios; como en todos los Laboratorios, que nos precedieron en España y en aquel momento, recibíamos como ahora la muestra de orina en papel secante, obtenida simultáneamente con la de sangre, enviadas conjuntamente al Laboratorio. En el año 1983 se instaló en un desván, en la misma 5ª planta, lo imprescindible para hacer la detección de hipotiroidismo congénito; había superado el curso de Supervisor de Instalaciones Radioactivas, que solo me servía, para saber que aquello era una instalación radioactiva y estaba fuera de la ley, tenía la idea de cambiar a procedimientos no radiactivos, que empezaban a comercializarse y en la *V Reunión Nacional de la Sociedad Española de Química Clínica*, en abril de 1985, en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, había una exposición de material de Laboratorio, en la que estaba IZASA presentando el Sistema **DELFA**, entonces solo tenían comercializadas las aplicaciones para determinar Antígeno de Superficie de Hepatitis A y Tirotropina (TSH) séricas, esto último con una sensibilidad muy grande, que permitía utilizar volumen muy pequeño de suero, enseguida se me encendió la lámpara y propuse adaptarlo a la muestra de sangre en papel; nos sorprendieron, cuando a las pocas semanas, sin previo aviso, nos trajeron el instrumento que tenían en la exposición, con un estuche de fungibles, adaptado a la muestra de sangre en papel; el Dr. Colón, que venía haciendo pruebas con procedimientos RIA comerciales, desde hacía algún tiempo, de lo que me había preocupado, al retirarse el personal que había trabajado en el Laboratorio de Fisiología, que se trasladó por poco tiempo a la nueva instalación, para ver de mejorar la metodología empleada; lo mejoró en pocos días, modificando el modo de calibrar, lo utilizamos algún tiempo simultaneando con el RIA; el instrumento fue después a Sevilla (Hospital Virgen Macarena), era el único de que disponían. Al poco dispusimos de otra versión del instrumento, con este segundo instrumento iniciamos el trabajo de detección de Hipotiroidismo Congénito de forma rutinaria, una vez acordado un precio razonable, que no podía ser el de la determinación en suero, al tratarse de un Programa Masivo de Salud Pública. Posteriormente, me indignó saber que en Francia tenían un precio inferior, en ese momento Galicia tenía el más bajo del Reino de España, con unas variaciones entre Laboratorios inexplicables. No tuve respuesta de la *Directora Xeral de Saúde Pública, de la Xunta de Galicia*, a la que informé del hecho,

era la Dra. Pilar Farjas Abadía, que tiempo después fue *Conselleira de Sanidade* y a continuación *Secretaria de Estado de Sanidad*, antes había sido *Xefa do Servizo* del que dependía el Programa de Tría Neonatal en Galicia, que se entendió muy bien con el Laboratorio y lo conocía a la perfección [antes que ella o *Servizo* estaba a cargo del Dr. Bernardo Seoane Díaz, con Da. Moemia Braña Rey como segunda, con quienes estábamos perfectamente compenetrados, nunca consideraron que éramos un laboratorio de investigación y en el presupuesto introdujeron un apartado para desarrollo y mejoras –innovación–; estando al frente de la *DXSP*, P. Farjas, lo fue la Dra. Raquel Zubizarreta Alberdi, le siguió el Dr. José Antonio Taboada Rodríguez -Tabín-, *Xefe do Servizo de Control de Enfermedades Transmisibles* que colaboró muy eficazmente. Hubo en 2002 un cambio significativo, que se describe en la página 48. En mis últimos años de actividad la *Xefa do Servizo* fue R. Zubizarreta, con la que tuvimos una excelente relación en los comienzos, ya en su etapa anterior y pusimos al tanto con todo detalle de lo que era y cómo funcionaba el Programa, pero algo hicimos mal, en nuestra relación con el *Servizo de Programas Poboacionais de Cribado (SPPC)*, llegaron a la absurda conclusión* de que hacíamos demasiado, como dijo una Directora del Hospital (CHUS)]. Los colegas de los demás Laboratorios, no parecían muy dispuestos a seguirme en mi queja (comprobado en una Reunión), que también hice llegar simultáneamente a la empresa fabricante, que no manifestó nada, aunque siguió el criterio de igualar precios, elevando los más bajos; de los demás colegas no recibí ningún comentario, visto lo cual me retiré del intento de que los precios fueran los de Francia; supe que en algunos Países Latino-Americanos, los precios para lo mismo, eran aún más altos; no sé cuál es la situación hoy, pero creo oportuno que la administración se ocupe de evitar estos despropósitos.

*Llegaron a esa conclusión, tras el trabajo de “*elaboración da carta de servizos de metabolopatías, según el Decreto 117/2008, do 22 de maio, polo que se regulan as cartas de Servizos da Xunta de Galicia e o Observatorio de Calidade e da Administración Electrónica de Galicia (DOG 12/06/2008;113:11268-11279)*”, en el que inicialmente, no fui invitado a participar, porque no dieron mi nombre desde la *UDyTEM* del CHUS al *SPPC* de la *Dirección Xeral de Saúde Pública (DXSP)*; solicité al *SPPC* participar y este gestionó con la *UDyTEM* mi participación. La primera reunión, del equipo de trabajo fue el 20/11/2008, participamos 3 facultativos del Laboratorio, 2 pediatras, que confirmaban y seguían hipotiroides congénitos y metabolopatías, respectivamente; del *SPPC* participó la *Xefa* y su segundo, la *Subdirectora Xeral de Modernización Administrativa*, una *consultora* de una empresa, que expusieron los principios del Decreto y la metodología a seguir, respectivamente, una *subdirectora* del Hospital (CHUS) y 2 “*asesores-relatores*” de otra empresa; se acuerda la inclusión en el grupo de la *Xefa de Servizos Centrais do CHUS*; los componentes del grupo fueron aumentando y en algunos momentos estos últimos, fueron cambiando; las que expusieron principios y metodología, no volvieron a las reuniones; **era la primera vez que se trataba de aplicar a un Servizo no puramente administrativo**, que era un programa de salud pública. En esa reunión se entregó el mapa de proceso de la tría neonatal, en el que parece que se tuvo en cuenta mi concepto muchas veces repetido, de que el Falso Positivo (FP) aparece en el paso de Confirmación Diagnóstica y no antes, algunos del *SPPC* lo pretendían, adelantándolo a una repetición de toma de muestra; entregan el documento de criterios, al que se refieren los puntos citados en el escrito, que a los pocos días aporté, “La Tría Neonatal y las Enfermedades Raras”

En esa *V Reunión*, también se presentó el **Baxter's STRATUS System - DADE**, el instrumento que estaba en la exposición, tenía el nº 6 de serie y pasó directamente de la exposición al Laboratorio, no fue útil para la adaptación a la determinación de TSH neonatal, pero ese instrumento y la versión posterior fueron muy útiles en la confirmación y seguimiento de los hipotiroideos detectados, al permitir determinar en suero TSH, T4 y T4-libre, en pocos minutos, pudiendo emplearse para un número reducido de muestras o tan solo una, de esto se ocupó Daisy E. Castiñeiras Ramos; hasta que pasados pocos años, los laboratorios de todos los hospitales dispusieron de medios para hacerlo, empleando métodos alternativos al RIA, con lo que dejamos de utilizarlo y esta analítica, pasó a realizarla el Laboratorio Central, para confirmación de casos del Área Sanitaria y en los casos confirmados y seguidos en nuestro Hospital.

https://www.researchgate.net/publication/332371948_Plano_de_proceso_y_planteamiento_de_los_programas_de_tri_a_neonatal_y_su_evolucion_La_tri_a_neonatal_y_las_Enfermedades_Raras [El llamar FP a la repetición de toma de muestra, supone buscar otro nombre al no confirmado, el nombrar igual a lo que es muy distinto; en un caso, no supone apenas coste y la implicación de la familia es mínima, mientras en el otro, el coste es el de los estudios de confirmación y la implicación de la familia es enorme, con lo que eso significa desde todos los puntos de vista, anímico-psicológico, social, económico, etc.; supone confusión y sin embargo, se está haciendo y confundiendo]; que fue ignorado y nunca discutido ni debatido, lo mismo que pasó con todas las demás aportaciones, incluidos los borradores con fines divulgativos aportados por AL, AC, CC y otros (*copio unha aportación do Día das Letras*

Na Carta de Servizos declarase obrigatorio, a oferta polos sanitarios do peneirado neonatal e de explicalo; encetase na primeira visita o obstetra, diante de calquer exploración, por mor de evitar que se pensé que se atopou algunha anormalidade. Nas explicacións enfatízase, cō obxectivo é detectar enfermidades conxénitas, cō tratalas dende os primeiros días de vida, conseguíase evitar efectos graves como a discapacidade psíquica. Amais pódense atopar outras enfermidades moi raras, para as que non se coñece tratamento totalmente axeitado, mais o sabelo millora a calidade de vida dos atinxidos e da familia, demorando a aparición dos signos e síntomas, esquivando un diagnóstico posibelmente trabucado e no millor dos casos o correcto, despois dun peregrinaxe por multitude de médicos; con inquedanza e ansiedade, o contemprar o padecemento do neno, sen explicación convincente. O coñecer que padece a enfermidade, fai posibel tentar tratamentos, diante do aparecemento de danos que poden ser irreversíbeis, o que pode levar a un tratamento axeitado.

Santiago de Compostela, Día das Letras Galegas, 2010

José Ramón Alonso Fernández

Galegas, 17 de maio). El trabajo se desvirtuó, derivando en una evaluación de tecnología sanitaria a la luz de la evidencia científica lo que no es posible, cuando lo que hacemos es **Medicina Generadora de Evidencia** -ver pag. 207-, en el escrito anterior, se aborda esa generación de evidencia en el apartado 'investigación traslacional'; puede haber otros muchos planteamientos para generar evidencia y hubo todo tipo de propuestas. Después de mucho trabajo y revisiones bibliográficas, a lo largo de muchas reuniones, el 28/06/2010,

en que se celebró la 15ª, la última de las conclusiones dice *"O grupo de traballo considera finalizado o traballo encomendado ao mesmo. No caso de discrepancias importantes na valoración dos documentos finais a Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación poderá convocar unha nova reunión para chegar a un consenso sobre os mesmos"*. (*copio outra aportación do Día das Letras Galegas do ano anterior*). El SPPC concluyó, sin contar con el grupo de trabajo, lo incluido en el "Informe sobre la revisión del cumplimiento de criterios para establecer un programa de cribado poblacional por parte de las patologías o condiciones que actualmente se examinan en el seno del Programa gallego de detección precoz de enfermedades endócrinas y metabólicas en período neonatal".

Caducidade dos criterios a ter en conta para o peneirado neonatal de enfermidades conxénitas.

Cando se puxeron condicións as enfermidades, para introducilas nos programas de peneirado neonatal, nos anos 60, a xenética molecular estaba nacente, non se falaba de diagnóstico prenatal empregando a xenética molecular, o diagnóstico preimplantacional non nacera. Polo que pensó que os criterios que perduran son a non maleficencia, a beneficencia e dispor dos cartos para facelo, se se aforra aínda mellor.

Cando non hai unha razón en contra da introducción, non é preciso pescudar criterios para introducila.

Non digo nada novo, é o que veño expoñendo dende hai tempo.

Día das Letras Galegas de 2009

José Ramón Alonso Fernández

Escribí entonces: Tengo que hacer constar que tal informe, que al parecer alguien llama de consenso, es de parte. Esto se manifiesta claramente en las páginas 8 a 19. No se entiende porque las patologías descritas en esas páginas no se incluyen en la Carta de Servicios. La primera mencionada en el apartado III, fue con la que se estrenó el Laboratorio en 1978, detectándose otras 17, hasta aquel momento; que sepamos, no se generó ningún conflicto, ni nadie planteó que se tratará de una mala práctica. Lo mismo puedo decir de las demás enfermedades, por ejemplo, se dice de la ácidemia metilmalónica, comparando nuestra prevalencia con la de Alemania y Australia, que no la trían, que sorprende la alta incidencia (prevalencia al nacimiento) en nuestro laboratorio; POR LO QUE DIGO, QUE ES DESEABLE CONTINUAR DETECTANDOLA (EN FINLANDIA NO EXISTE PROGRAMA DE TRIA PARA FENILCETONURIA, PORQUE NO LA TIENEN). Siguiendo con esta misma enfermedad, dice más adelante “Se trata inicialmente de síntomas inespecíficos de intoxicación con clínica de encefalopatía toxica; el neonato sin causa aparente inicia además dificultad respiratoria, bradicardia, apneas, hipotermia, pudiendo llegar al coma y éxitus. **La mayoría de los casos no serán detectados por cribado**”. COMO SI LA DIFICULTAD RESPIRATORIA Y DEMÁS; PERMITIERAN UN DIAGNOSTICO CERTERO. Más adelante dice “Por lo tanto, la actuación deseable es un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado...” COMO SI FUERA POSIBLE AL MARGEN DE LA TRIA. Más adelante “Los expertos en cribado NO LOS DE GALICIA exponen que dado el número..... El informe holandés expone que dada la incertidumbre que rodea...” EN GALICIA AL HABER MAYOR PREVALENCIA QUE EN HOLANDA, SE ACUMULA MAYOR EXPERIENCIA Y NO EXISTE INCERTIDUMBRE. Al referirse a la áciduria arginosuccínica, por ejemplo, se afirma “Además se han detectado casos asintomáticos diagnosticados en análisis rutinarios, lo que indica que puede haber falsos positivos. LO QUE ES UN ERROR; QUE NO COMETERIA ALGUIEN QUE TRABAJE EN TRIA NEONATAL: DESDE ANTES DE QUE SE INVENTASE LA TRIA SE SABÍA QUE HAY FENILCETONURICOS QUE NO MANIFIESTAN CLÍNICA EN SU VIDA Y NO POR ESO SE DEJÓ DE HACER LA TRIA. LO MISMO PODRIA DECIRSE DE LA VLCAD (más adelante se vuelve sobre este concepto, pág. 203). Estos son solo unos ejemplos de cómo la parte que informa se equivoca en la redacción del Informe. La parte que no informó porque no se le escuchó en la redacción del Informe, no reconoce en el texto afirmaciones que se ponen en su boca. El artículo de hacía pocos días “The National Austrian Newborn Screening Program –Eight years’ experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* (2010) <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1457-3> ”. Es el ejemplo a seguir, tenían menos tiempo de funcionamiento que nosotros, pero más RN estudiados; tenían menos variedad de patología que nosotros; parecía copiado de nuestro Programa.

Otro escrito, que también elaboré entonces dice: En este informe se hace prevalecer la opinión, basada en una revisión parcial de la bibliografía, de los tres representantes del Servicio de programas poblacionales de cribado y el representante de la Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria; sobre la opinión basada también en la bibliografía y en su experiencia, que viene desde antes de la existencia de la Constitución de 1978, por lo tanto anterior a la Preautonomía y que es continuadora de la iniciada en los años 50 del siglo pasado en la Cátedra de Pediatría de la Universidade de Santiago de Compostela.

Hacemos constar que los documentos del apartado II: II.2 y II.4 fueron aportados en su día por el personal del Laboratorio de detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas. En el punto III, cuando dice “Se estableció que para aprobar la inclusión de una patología en la cartera de servicios del programa era preceptivo que cumpliera todos y cada uno de los criterios establecidos”. Hemos de manifestar que hubo voces que, a lo largo de toda la elaboración de la Carta de Servicios, mantuvieron que “En principio se puede incluir cualquier enfermedad congénita en el Programa de Tría Neonatal, siempre que no existan argumentos en contra para una determinada enfermedad; el argumento incontestable es que la detección precoz neonatal de la enfermedad, origina más perjuicios que beneficios, al RN y a la familia. Pocas veces podrá darse esa situación, ya que el hacer el diagnóstico precoz (antes de que aparezcan signos y/o síntomas clínicos), permite estudiar la historia natural en momentos en que aún no se han producido daños irreversibles, intentando intervenir para retrasar la aparición de esos daños (tratamientos paliativos o sintomáticos), hacer un seguimiento cercano, lo que puede poner de manifiesto necesidades del afectado

y de la familia, que serán atendidas por servicios socio sanitarios y psicológicos. Hacer el diagnóstico precoz abre la puerta a un sinfín de posibilidades y evita la odisea diagnóstica cuando ya se han producido daños irreversibles”. Este texto está incluido en un escrito más amplio (que está en el foro –que no localicé–) centrado en el futuro y que concluye con la lista de enfermedades o condiciones (no siempre enfermedades) detectadas hasta entonces, lo que entronca con el presente.

A lo largo de toda la elaboración de la Carta esa voz mantuvo que la Carta contuviera todas las enfermedades de esa lista y se añadiera que el Programa está abierto a otras detecciones, acompañando un listado de algunas enfermedades susceptibles de tria neonatal, que pudieran detectarse y que puede ampliarse a otras “enfermedades congénitas raras”. Terminaba el escrito incluido en el foro: “El programa es dinámico y en continuo progreso”, con lo que se vuelve al futuro. Así entendemos nuestro trabajo y no entendemos, ni pasó nunca por nuestra mente, que la Carta de Servicios pretendiera constreñir nuestro campo a ocho enfermedades.

No sabemos con qué fin se pretende una Carta de Servicios así de limitada (no nos sirve que por razones científicas o de buena práctica, lo que es falso), cuando la Prevención de las consecuencias de las enfermedades congénitas, redundaría en beneficio para el individuo y la sociedad, ahorrando al tiempo recursos económicos, de personal e instalaciones a los sistemas sanitarios.

Todos los individuos tienen derecho a conocer si tienen una enfermedad o condición (no siempre enfermedad) congénita y su pronóstico, si puede detectarse clínicamente o mediante marcadores bioquímicos o con estudios de genética molecular o citogenética. No se entiende la finalidad de ocultar situaciones que constituyen en ocasiones hallazgos no previstos, consecuencia de la búsqueda de enfermedades, lo que supone que no se emplean medios adicionales, para descubrirlas, que significa que no se necesitan más recursos económicos, humanos o de infraestructuras.

Las patologías de la página 21 del informe, que siguen después de: Además detectó..., hasta: Estos son los casos...; con la excepción de las cistinurias, se encuentran al detectar las cuatro patologías que las preceden y que no duda el informe que se incluirían en la Carta de Servicios.

En nuestro planteamiento no tratamos de buscar evidencia científica, tratamos de generarla, el que busca evidencia científica va con importante retraso, ya que los que la crean tardan años en verla publicada.

A partir de esto se ignora el mucho trabajo que se hizo (de elaboración de material divulgativo; párrafos a incluir en la ficha de recogida de datos del RN, con referencias al consentimiento para utilizar las muestras remanentes en investigación y docencia; protocolos de actuación en posibles supuestos, etc.). No se abordó la forma de acortar el tiempo que transcurre, entre la toma de muestra y su entrada en el Laboratorio, un punto crítico, necesitado entonces de atención. No se volvió a convocar ninguna reunión y al parecer, se trató de seguir adelante con la reducción del Programa, de forma oculta. Esto contradice el espíritu del Decreto, que pretende la *“satisfacción das necesidades e expectativas da cidadanía, que garanta a transparencia, a eficacia e a eficiencia na organización e na xestión pública, e que facilite que a sociedade asuma un papel activo na vida administrativa e participe no deseño e mellora dos servizos públicos”*, justo lo contrario de lo que se hizo, sin contar en ningún momento con los afectados y posibles afectados, retirándole derechos adquiridos, buscando perjudicados, que nunca existieron, por lo que no aparecieron; sin que lo propuesto signifique mejora alguna ni ahorro de ningún tipo. Tal como transcurrió el proceso, no parece que hubiese intención de llegar a una *“Carta de Servizo, aprobada oficialmente”*, más parece fruto de una idea preconcebida de reducir el programa de tria neonatal, las razones las ignoro. Las noticias que me llegaban, y habiendo asistido el 23 de febrero de 2015, a la presentación de la *“AVALIACIÓN da Extratexia Sergas 2014”*, tomé la decisión, después del Día de las Enfermedades Raras, el último de febrero, en el que aporté un escrito a los convocantes, mostrando mi preocupación por la reducción del Programa y la eliminación de la orina; de iniciar una petición al Presidente de la Xunta en Change.org, para evitarlo. Resultó vencedora, a principios de abril. En 2017 se intentó, volver sobre el asunto, en dirección parecida, apoyándose en la Sociedad Española de Epidemiología.

Antes de eso, al poco de empezar a trabajar en el Laboratorio, se presentó otro reto, al dejar de comercializarse los reactivos enzimáticos para detección de galactosuria y glucosuria, el no querer perder la posibilidad de detectar galactosemia, diabetes neonatales y glucosurias en la muestra de orina, me llevó a buscar alternativas, había adaptaciones de procedimientos basados en la reducción del Cu^{+2} a Cu^{+1} , los clásicos, y casi al mismo tiempo que puse en marcha el de reducción del V^{+5} a V^{+4} en medio SO_4H_2 , surgió uno basado en la reducción de Bi^{+1} a Bi^0 metálico, también la reducción de Ce^{+4} a Ce^{+3} fue otra opción, que tampoco me convencía; el reactivo de vanadio en medio sulfúrico, fuera introducido por Mandelin en 1883, para la detección e identificación de alcaloides, con los que da una amplia paleta de colores, que ayuda a identificarlos, encontrando gran aplicación en toxicología; me topé con él como revelador en cromatografía de azúcares [Malaiyandi M, Barrette JP, Lanoutte M. *J Chromatogr* 1974;**101**:155-162] basado en la reducción del vanadio, en medio sulfúrico, que pasa del amarillo al azul; el ensayo a la gota diseñado a partir de esto, permitió detectar galactosemias, por déficits de galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa (GALT) Tipo I y galactoquinasa (GALK1) Tipo II, diabetes neonatal y glucosurias no diabetes.

https://www.researchgate.net/publication/326113205_Un_metodo_sencillo_para_la_deteccion_de_azucres_y_reductores_en_orina_Utilidad_en_el_cribado_de_errores_metabolicos

Razón por la que, en Galicia se hace detección neonatal de Galactosemias, desde 1978, único País (Nacionalidad) en el Reino de España, en que se realiza.

Ahora que está de actualidad la galactosemia Tipo IV –déficit de galactosa mutarotasa (aldosa-1-epimerasa, GALM)-, diré que puede detectarla, al presentarse elevada la β -D-galactosa con la que la GALK1 no trabaja, faltando GALM que cataliza el paso a α -D-galactosa, con la que trabaja GALK1, para el diagnóstico diferencial de Tipos II y IV, podría ser útil, valorar separadamente α - y β -D-galactosa y determinar la relación entre ambas, en los Tipos II y IV.

De la detección de errores del metabolismo de los azúcares, trata otra monografía, que se publicará próximamente, en la que se describe también el empleo de TLC en la identificación de los azúcares, en lo que trabajó, la alumna de la F. de Química, Inmaculada Carpinteiro, el verano de 2006.

Nunca fue finalidad de lo hecho en el Laboratorio publicar trabajos de investigación, las publicaciones fueron el resultado de resolver situaciones en el plano químico-analítico, que permitieran mantener la detección de las patologías con que se comenzó, ampliar el abanico de posibles detecciones, mejorar la sensibilidad y especificidad del programa de TN y ocuparse de aspectos nutricionales, además de hacer el seguimiento de los casos detectados y permitir el diagnóstico de casos sospechosos de padecer alguna metabolopatía congénita. Esto me perjudicó a la hora de solicitar financiación para proyectos de investigación, con la finalidad antedicha, que en algunos casos suponían una simplificación y abaratamiento de procedimientos que se estaban empleando y que podían además aumentar la lista de patologías a detectar con relación coste-beneficio favorable y éticamente recomendables; se valoraba positivamente la experiencia, pero se ponía la pega de publicar poco. Por otro lado, desde la *Dirección Xeral de Saúde Pública*, se nos miraba mal porque hacíamos investigación, como si el trabajo en TN pudiera desligarse de la investigación, al ser una materia con la que nacimos, casi al mismo tiempo que ella y que no ha dejado de progresar desde entonces; esto permite hacer una gimnasia, para poder incorporarse a esa carrera estando en la forma adecuada y además permite abaratar costes si no se es totalmente dependiente de empresas de material de diagnóstico in vitro (en el 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium and International Society for Neonatal Screening. 50 Years of Newborn Screening, en Atlanta, USA, cuando llevaba algo más de un mes jubilado, hablando con un comercial de PerkinElmer –de origen cubano-, no entendía como en Galicia, se empleaba la MS/MS en la TN, sin utilizar sus estuches de reactivos, no sabía que JA Cocho y DE Castiñeiras, lo pusieran en marcha, antes de ser comercial y a coste inferior); el hacer esta investigación que es siempre traslacional, permite estar en contacto con el resto del Mundo en este campo y beneficiarse de lo que otros están haciendo, como puede ser el intercambio de muestras, para llegar a un diagnóstico, en un caso concreto. Desde el Hospital no se consideraba que hiciéramos labor asistencial, viéndonos durante un tiempo, tan solo como laboratorio de investigación, ignorando la labor de prevención y asistencial. La realidad es que nunca preocupó publicar un “paper” y “ahí queda”, preocupaba que se resolvieran problemas, en los procedimientos de detección; de la forma más barata, sencilla y rápida, sin falsos positivos ni negativos.

Lo último que emprendí, fue la tría de enfermedades de depósito lisosomal, empezando con las mucopolisacaridosis, en lo que trabajó, desde 2006, Javier Fidalgo, y le valió la máxima calificación en su Tesis de Licenciatura en Biología, en 2008 y fue objeto de comunicaciones y publicaciones; el procedimiento lo mejoró, disminuyendo algo la proporción reactivo/muestra, Pablo Crujeiras, siendo alumno de la F. de Química, durante una estancia en el verano de 2008 en el Laboratorio, y lo contabilizó como Créditos en su expediente académico, más tarde se vio la necesidad de aumentar el tiempo de elución, para mejorar la reproducibilidad, estas modificaciones aún no fueron publicadas; en el curso académico 2006-7 Antia Sedes, hizo su trabajo fin de carrera de Química, en el Laboratorio, sobre la tría neonatal de oligosacáridosis, y también fue objeto de comunicaciones, ella me puso en conocimiento de que los glicosfingolípidos no podían determinarse por reacción con anthrona y lectura colorimétrica, obligándome a buscar alternativas y partiendo de un trabajo que la emplea en el revelado de TLC, me llevó a proponer la reacción, también empleada para determinar carbohidratos, con 5-hidroxi-1-tetralona (HOT) y lectura fluorométrica. Todo esto y más (determinación cuantitativa de reductores y su normalización con la creatinina en orina ... etc.) no lo pude implantar, entre otras cosas por jubilarme contra mi voluntad en 2013, por razón o con el pretexto de la crisis económica y la racionalización del gasto (la tasa de reposición en ese momento era del 10%, no quiere decir que por cada 10 Jefes de Sección, lo que era yo, jubilados contrataran un nuevo Jefe de Sección, bastaba un Pinche de Cocina, con salario significativamente menor, mi plaza a día de hoy está sin cubrir). Los procedimientos propuestos en estas detecciones emplean la muestra de orina impregnada en papel y métodos colorimétricos (fotométricos) y fluorométricos, más sencillos, económicos y rápidos; resultando programas de TN más sensibles y específicos que los que emplean la muestra de sangre en papel y la espectrometría de masas en tándem (**MS/MS**) {En 2021 se publicó esta propuesta <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0011>}.

La detección de hiperplasia suprarrenal congénita se añade a las detecciones en orina, empleando la fluorometría para medir pregnanetriolona, mejorando la sensibilidad y especificidad actuales {se publicó la propuesta <https://doi.org/10.1016/i.ymgmr.2016.08.006> pero no se intentó, como erróneamente se dice en un artículo <https://doi.org/10.3390/ijms21134622>}; el abaratamiento que supone, compensaría con creces el coste de introducir, en los que no la tienen, la muestra de orina en el programa de tría neonatal y sumar la detección de enfermedades de depósito lisosomal, con procedimientos abiertos, para determinar un amplio abanico de analitos y por ende de

enfermedades, con una sola alícuota de orina en papel (el mismo eluato acuoso de discos de orina en papel, que para MS/MS), con un único procedimiento.

La primera redacción a bolígrafo de este escrito, la hice reuniendo apuntes pergeñados en anteriores ocasiones, en la Semana Santa de 2006, en la casa de Larouco, donde nació mi abuelo materno José Fernández Martínez (su nombre completo era José Manuel, como el del que hubiera sido su tío, hermano de su madre Felisa Martínez Losada, que fue médico de Larouco 12 años, hasta su muerte en 1870 con 34 años –el padre de ellos y otra hermana, Esteban Martínez Fernández, también fue médico allí-, antes de casarse sus padres, al tío lo sucedió su padre Ricardo Fernández y Fernández, después de hacer el doctorado en la Universidad Central), al que me refiero en el discurso de agradecimiento, cuando recibí la Insignia de Oro de ASFEGA en la **XXII Convivencia de Enfermedades Metabólicas** (página 232, también lo menciono en las páginas 30-34, 200), una fotocopia se la entregué al Dr. C. Colón Mejeras y el original al Prof. Peña, para que hicieran los comentarios que creyesen oportunos, al tiempo que pedí a Colón el pasarla al ordenador, que lo hizo con un procesador de textos que liga las referencias (así está el grueso de las referencias, las numeradas), también completó la búsqueda bibliográfica y confeccionó la parte previa a la irrupción de Woolf, para lo que contó también con la documentación empleada en la redacción del texto de Ref. [197]; debo destacar su sagacidad, para dar con la Ref. [27], que es una entrevista en un Boletín de la Universidad, en la que entre otras cosas interesantes, describe como se preparó la primera dieta para una lactante fenilcetonúrica, detectada precozmente; posiblemente sea el único sitio, donde conste por escrito y publicado ese hecho. También entre otras aportaciones, investigó la historia del reactivo Cl_3Fe , que introdujo Adolf Christian Gerhardt. Las tablas de resultados son suyas. Según el registro de su ordenador, terminó la escritura el 9 de agosto de 2006. Copias de esta primera versión y otras posteriores, no subidas a la “Red”, se las entregaba a Residentes y Profesionales Extranjeras que hicieron estancias en el Laboratorio.

Desde entonces he ido enmendando, añadiendo, actualizando y abordando nuevos retos, situaciones y aspectos que han ido surgiendo.

Además de contar con la colaboración de la Dra. M^a Jesús Obregón, describiendo el inicio de la detección del hipotiroidismo congénito, por la Dra. Gabriela Morreale de Escobar, desde la 1^a edición; esta 3^a edición, cuenta con las colaboraciones del Dr. Joaquín Bellón, comentando las circunstancias que le llevaron a introducirse en este campo y como han ido sucediéndose esas circunstancias. Lo mismo que hago yo en este prólogo, retrotrayéndome a algunas de las circunstancias que condicionaron mi vocación. La Prof. Estela Rubio Gozalbo nos introduce en las galactosemias, su campo de trabajo y nos dice que la guía internacional para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la galactosemia clásica, no incluyó la tría neonatal porque la opinión de los expertos implicados fue esperar la evaluación extensa, de los determinantes de una TN exitosa. El Dr. JL Marín describe la relación entre el Programa de Galicia y el de Cataluña, desde los inicios a día de hoy, siempre mejorando, aun siendo inmejorable desde el comienzo. El Prof. F Solano nos refiere su participación en el Programa de Murcia, que fue nuestro inmediato predecesor en el Reino de España, en 1975, por iniciativa del Prof. Dr. José Antonio Lozano Teruel, químico, Catedrático de Bioquímica; recientemente en Murcia se puso en marcha un panel de secuenciación masiva de 100 genes, por donde discurre, en parte el futuro de estos Programas. Los Dres. Lafuente-Hidalgo y Ranz-Angulo, en un artículo de vanguardia, nos dan otra visión de por dónde puede ir el futuro y sus consecuencias inmediatas, trasformando radicalmente la actitud ante una patología.

En esta edición, como ya escribí, pongo la colaboración del Dr. Juan Sabater Tobella de 30 de junio de 1995, que siempre me animó en este trabajo y aportó mucha información.

En el capítulo de las “anécdotas”, quien me dejó más huella, fue un RN de las montañas del interior de Galicia, a cuyo domicilio enviamos varios telegramas, en los inicios del Programa, indicando que tenía que acudir a un Centro Sanitario, para confirmar un posible hipotiroidismo congénito (**HC**), por encontrar una TSH elevada, al no tener respuesta, pedimos a la Guardia Civil (**GC**) su colaboración (era entonces el Dr. Manuel Bravo Mata el que se ocupaba de que se hiciesen estas confirmaciones), para conseguir que el RN fuera examinado, no recuerdo si fue a la 2^a o 3^a vez, que nos dirigimos a la

GC, que esta “detuvo” al RN y lo llevó al médico de lo que hoy llamamos Centro de Salud, ni que decir tiene, que los padres lo siguieron sin dudar; me llamó el médico, preguntando porque la GC le llevaba al RN, indicando que los padres estaban presentes, cuando le dije el motivo, enseguida me dijo que empezaban los signos de HC. La colaboración de la GC, en el medio rural fue siempre muy eficaz, este no fue el único caso en que colaboró. En otras ocasiones fueron los Ayuntamientos y cuando tenían Policía Municipal fue esta la que localizaba los casos difíciles en algunos grupos étnicos, hasta que en una ocasión un guardia que atendió una llamada nos dijo que tenían asistencia social en el Ayuntamiento y con toda razón nos dirigió a ella.

En un caso (asturiano -al inicio hacíamos también Asturias-) de “jarabe de arce”, al que llegó el resultado, después de la muerte; nos llamó la familia, para agradecernos la información, comentando el cambio de actitud de los sanitarios, que pasó, según ellos, de mala a muy interesados en dar todo tipo de explicaciones, hacer consejo genético y cambiar el certificado de defunción. Lo que pone de manifiesto un beneficio.

Otro caso, el de una abuela paterna de un HC, que decía, que mientras no volviera su padre, pescador embarcado por 3 meses, al RN no se le hacía nada.

Otro recuerdo, es que hablando hace más de 30 años, con un amigo, que hoy preside la Real Academia Galega de Ciencias, me dijo que lo de “metabolopatías” se parece mucho a “megalomanías” y años después, llamando a un Hospital, para informar sobre un “Caso” que estaba ingresado y decir que llamaba de “metabolopatías”, una voz femenina dijo en alto, llaman de “megalomanías”, no sé si por confusión o deliberadamente, no sé si nos tienen por “megalómanos”; cuando retomé la conversación, le dije que el asunto era importante y no por eso éramos “megalómanos”.

Otra vez una Jefa de Servicio de neonatología, cuando trataba, un compañero de transmitir la urgencia de un caso, respondió airada, que no se le había desatado el cordón umbilical (según me comentó el compañero).

En otra ocasión, durante una huelga, tuve que decir que la situación era igual de urgente, que si ingresase en coma. También recuerdo, que un pediatra, de una villa costera, llamó diciendo que, en la farmacia local, no tenían la alimentación para un RN con tirosinemia, cuando era una sospecha de tirosinemia transitoria del RN y le indicábamos aporte de Vitamina C durante una semana y repetir la prueba en sangre y orina en papel.

Otra vez llamó, una comadrona de un Centro de Salud, contando que le lavaba los pies al RN, con agua caliente, le ponía el trozo de papel adsorbente sobre los genitales, sujeto con el pañal y pinchaba el talón, con lo que no tenía ningún problema, para recoger la sangre en su papel y la orina en el suyo, el RN orina como acto reflejo, al pinchar; alguien le había dicho, que eso no era correcto; le contesté, que era muy correcto y le pedí que lo divulgara. Otra comadrona del rural, cuando la toma de muestra se hacía entre el 5º y 8º día de vida, nos dijo que conocía a las madres, por seguirles el embarazo y practicar con ellas los ejercicios preparatorios para el parto, de tal manera, que sabía cuándo eran madres y le resultaba más práctico ir a su casa para hacer la toma de muestra al RN, que esperar a que fueran a su consulta con él.

Una lucha que duró tiempo fue conseguir que no se empleasen antisépticos yodados en la parturienta y el RN, alguna enfermera esgrimía que con ellos los ombligos quedaban muy bonitos; en la población, hubo quien entendió que producían interferencias en el método analítico y después de tomada la muestra, no había problema en utilizarlos, fue necesario insistir en que la interferencia era en el sistema endocrino del RN, por lo tanto, perjudicial para él. Fue efectiva una circular de la *Subdirección de Farmacia* de la *Xunta*, cuando la Subdirectora era una alumna mía en Técnicas Instrumentales, recomendando no utilizarlo, sustituyéndolo por clorhexidina, también al poner la anestesia epidural.

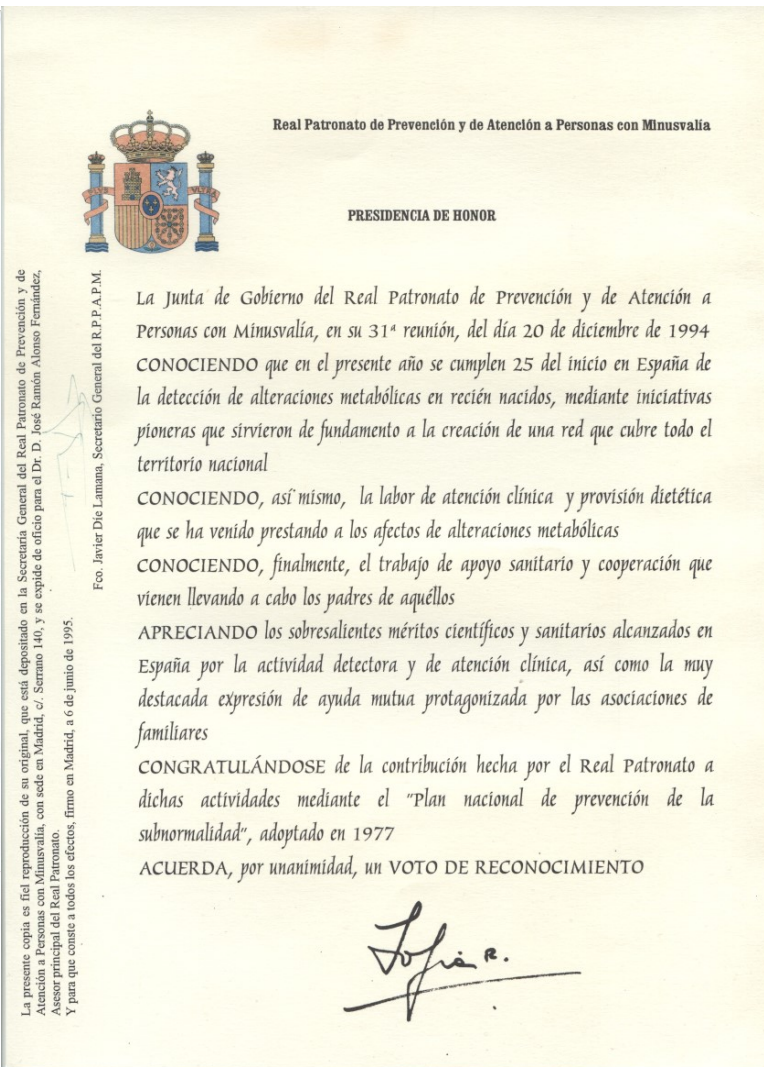
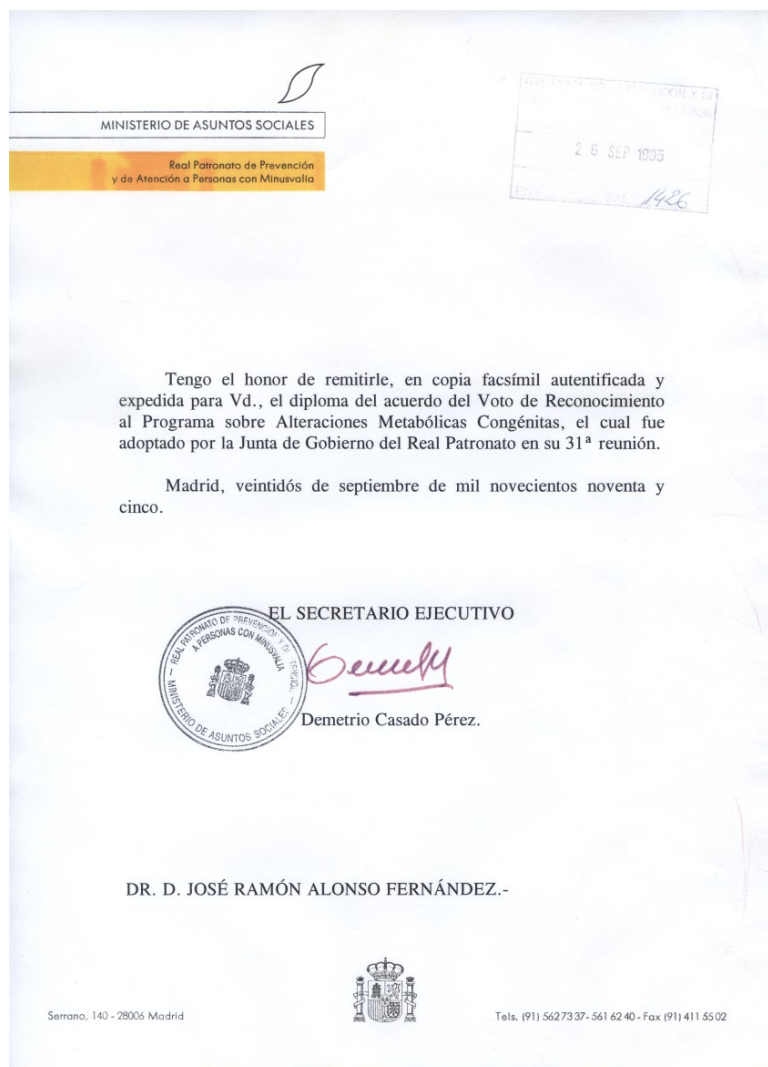
El pelear con los informáticos, fue desesperante, la primera empresa, con la que se trató de poner en marcha la informatización, desarrolló un software, que suponía trabajar para la informática, en lugar de que la informática, facilitase el trabajo, sin posibilidad de explotación de los datos; otra que era también suministradora de material y reactivos de laboratorio (después de que otras empresas del ramo con aplicaciones informáticas, para el laboratorio clínico, declinaran hacerlo), nos toreó más de un año, con que harían un híbrido de su software para bancos de sangre con el del laboratorio de análisis clínicos, sin que hicieran nada útil, el contrato tenía una cláusula que decía que si en un año no lo lograban y se rompía el contrato sin acuerdo, la empresa quedaría excluida de contratar con la *Xunta*, la *DXSP*, rompió el contrato de “mutuo acuerdo”; a partir de ahí la *DXSP* y su personal se ocupó directamente, del desarrollo del software y la situación fue mejorando; aunque es el cuento de nunca acabar.

Después de redactar el texto precedente del de 1998 Ref. [197] - [MAYA, A; ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R.

Evaluación del Funcionamiento de los Laboratorios de Tría Neonatal en España. Impacto sociosanitario-científico. 1968-1994. En Prevención de Alteraciones Metabólicas en España. Documentos 44/98. Ed: Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía. Depósito legal: M - 13.250 - 1998, pág.: 16-113. 1998];

publicado en 1996: Documentos 44/95 de diciembre de 1995 [Depósito legal: M. 853 - 1996]-

a Antonio Maya Victoria y a mí, se nos expidió copia facsímil autenticada, del diploma que sigue, como Asesores principales del Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Como a otros participantes y asesores en estudios para la redacción de textos con el mismo fin y a los Centros y Laboratorios, que en los 25 años precedentes contribuyeron a la realización de los Programas de Tría Neonatal.



En 1928 mi abuelo materno aborda, lo que posiblemente sea la primera vez en que se discute quien es competente para hacer análisis clínicos, rebatiendo la exclusividad que se pretende para los médicos, planteada en una Comunicación presentada en la Primera Asamblea de Sanidad Nacional, del 25 al 30 de octubre de 1927, en Madrid; lo hace a petición de un compañero, en la carta que sigue; en la que eliminé un renglón ajeno a la cuestión profesional, de carácter familiar.

Publicado finalmente en *La Farm Mod* 1928;29:14-16.

Doctor J. Carrera
Farmacéutico

Porrño 4 de Diciembre de 1,927.

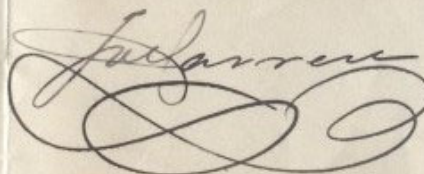
255
Sr. Dn. José Fernández Martinez.

Orense.

Querido Larouco;

Te adjunto por correo certificado una asunto referente a los análisis médicos, y deseo me mandes unas cuartillas, con tu opinión referente a los que están más capacitados, si, los médicos ó los farmacéuticos, para ser publicadas en nuestro B.O.

Ordena a tu buen amigo y compañero que te abraza



No encontré, a pesar de buscar entre la documentación de mi abuelo, bibliotecas y establecimientos que podían tener relación con su contenido o procedencia, incluida la Biblioteca Nacional y el Archivo Historico Nacional; la Comunicación de D. Donato Fuego García, del Cuerpo de Sanidad Exterior, residente en Vigo, a la que se refería la carta anterior, por lo que no sé cómo trataba a farmacéuticos, químicos, ingenieros y naturalistas.

CUESTIONES PROFESIONALES

Un ilustrado y querido condiscípulo hizo llegar a mis manos un documento suscrito por D. Donato Fuego Garcia, del cuerpo de Sanidad Exterior con residencia en Vigo, que en forma de "tema" o "comunicación" ha presentado a la primera Asamblea de Sanidad Nacional.

De cuanto en este escrito se contiene, impórtanos unicamente recoger aquella parte que a nuestra profesion se refiere, y no con ánimo de defender lo que por derecho nos pertenece, sino para demostrar a su autor que desconoce el plan de estudios de la Facultad de Farmacia, pues no queremos creer ni sospechar que a sabiendas haga una proposición tan falta de razón y a todas luces injusta.

Dice el Sr Fuego Garcia: " Los análisis bioquímicos, podran ser practicados por Médicos y Farmacéuticos, previa justificación de ^{la} especialización

que se determine".

Los análisis serobacteriológicos y anatomopatológicos, solamente por los Médicos, previa justificación de la especialización que se determine", Como contestación a tales proposiciones, nosotros diremos, que el Farmacéutico se halla LEGALMENTE más capacitado que el Médico para la práctica de ~~estas~~ esta clase de análisis, excepción de los histo o anatomopatológicos que, sin discusión, incumben a Médicos y Veterinarios.

El Licenciado en Farmacia, estudia más física, más química y tanta bacteriología como el Licenciado y el Doctor en Medicina. El Doctor en Farmacia mucha más bacteriología que el Médico. Veámoslo: Como en la carrera de Medicina, el Farmaceutico estudia Química general; despues, Química inorgánica, Química orgánica y Análisis química. Por si esto no fuese suficiente, estudia la asignatura de "Técnica física" con el fundamento científico y manejo de aparatos tan empleados en analisis clínicos como el microscópio, polarímetro, colorímetro, espectroscópio, balanzas, areóme-

3

tros, &.

El Licenciado en Medicina no estudia más química que la general en el curso preparatorio, y el Dr. en esta disciplina, si bien estudia análisis química, lo hace con tan poca base, con tan defectuosa preparación, que entendiéndolo así nuestros actuales gobernantes tuvieron el buen acuerdo de promulgar una disposición, la de 3 de febrero del año corriente, en la que se dice que la asignatura de Análisis química, hasta ahora obligatoria en el periodo del doctorado de Medicina, a partir del próximo curso de 1927 a 1928, pasase a ser voluntaria, haciéndose constar en dicha disposición, como uno de los fundamentos, el no tener, los que han de cursarla, conocimientos suficientes para emprender esta clase de estudios.

Los conocimientos bacteriológicos que los Médicos adquieren en su carrera, son los mismos que los de los Farmacéuticos, ya que ambos estudian en una misma cátedra la asignatura de "Higiene con prácticas de Bacte-

4

riología", pero con una marcada diferencia a favor del Farmacéutico; la de que éste llega al estudio de dicha asignatura con un bagaje de conocimientos botánicos muy superiores a los del estudiante en Medicina, ya que éste solamente tiene un curso de botánica, el que conjuntamente realiza con el estudiante de Farmacia en el curso preparatorio común a ambas Facultades, y que por ir unida a la Zoología y ser clase alterna con la Mineralogía, se estudia tan a la ligera, que los conocimientos que sobre criptogamia pueden adquirirse y de hecho se adquieren, son escasísimos o nulos. No así el Farmacéutico; además de este curso, en el segundo año de carrera estudia con toda amplitud las algas y hongos en la asignatura de Botánica descriptiva. Y en cuanto al Doctor en Farmacia atañe, la diferencia en más es marcadamente notoria, porque el Médico no vuelve a ocuparse de estos estudios que el Farmacéutico efectúa en la asignatura de "Microbiología, técnica microbiológica y preparación de sueros y vacunas" propia y exclusiva de nuestra Facultad,

impresas, son dos páginas en tres, empieza en mitad de la 14 y acaba en mitad de la 16

5

que el Médico oficialmente desconoce.

Queda pues probado que el título de Farmacéutico da'a este aptitud legal para practicar toda clase de análisis para el diagnóstico de enfermedades, a excepción de los anatomopatológicos/

Que el médico ejerce una verdadera intromisión al practicar análisis de índole química, y que el Doctor en Farmacia es la mayor capacidad en esta clase de trabajos.

Pero todavía hay más; el R.D. de 19 de julio de 1901, dice en el párrafo 2º de su parte dispositiva: "Que los Farmacéuticos pueden practicar en sus Laboratorios y dentro del ejercicio de su profesión, los análisis químicos y BACTERIOLÓGICOS propios de su Facultad, para facilitar el diagnóstico de las enfermedades.

No es ésta la primera vez que los médicos elevan peticiones tan absurdas y descabelladas a los poderes públicos. El ~~primer~~ año 1924, el Colegio Mé-

dico de Tenerife, olvidando o ignorando lo mismo que en esta ocasión el Sr Fuego Garcia olvida o ignora, formularon la de que a los Farmacéuticos se les prohibiera practicar análisis bacteriológicos.

El afán de abosrción y acaparamiento manifestado por nuestros hermanos de profesion, toca en las lindes del ridículo al pretender privarnos de algo que es muy nuestro, de lo que esta' ~~tan~~ intimamente ligado con nuestros conocimientos y en cuyo ejercicio nos asiste un perfectísimo y legítimo derecho.

¡ Cuan diferente ha sido siempre nuestro proceder! El Farmacéutico a pesar de tener la exclusiva en la preparación de medicamentos, no ha protestado en tan violenta forma de que el Médico preparase vacunas, sueros y opoterápicos, ni de que entrase en el campo de la química para él tan vedado.

Lo que no acertamos a comprender es el papel que estas cuestiones de análisis clínicos ha de desempeñar el Químico, el Ingeniero y el Natura-

MINISTERIO DE LA GOBERNACION

REAL ORDEN

Vista la instancia elevada á este Ministerio por la Junta sindical de Farmacéuticos de Barcelona, en representación de dicha Junta y de los Colegios provinciales Farmacéuticos de España, en solicitud de que se aclarasen en sentido más lato los artículos 2.º, 12, 15, 16 y 19 de las Ordenanzas de Farmacia, aprobados por Real decreto de 18 de Abril de 1860, y poniendo dichos artículos en armonía con el decreto ley de 12 de Abril de 1869:

Considerando que las aclaraciones solicitadas por

S. M. el REY (Q. D. G.), y en su nombre la REINA Regente del Reino, ha tenido á bien disponer:

2.º Que los Farmacéuticos puedan practicar en sus laboratorios, y dentro del ejercicio de su profesión, los análisis químicos y bacteriológicos propios de su facultad para facilitar el diagnóstico de las enfermedades.

Claramente la Real Orden de 19 de julio de 1901, publicada el 21 de julio de 1901, dice que los farmacéuticos pueden hacer los análisis que faciliten los diagnósticos de las enfermedades.

En los "considerandos" dice que no se modifican las Ordenanzas de Farmacia, contenidas en el Real Decreto de 18 de abril de 1860, publicadas el 21, tan solo las aclara.

A pesar de esto, los farmacéuticos, tuvieron que litigar repetidamente, por la insistencia de los médicos, que pretendían la exclusividad, para hacer análisis clínicos, exclusividad que las sentencias no otorgaron, a ninguna de las profesiones.

290

23 Enero 1904

Gaceta de Madrid —Núm. 23

MINISTERIO DE LA GOBERNACION

INSTRUCCIÓN GENERAL

DE

SANIDAD PÚBLICA

(Conclusión)

TÍTULO III

Profesiones sanitarias.

CAPÍTULO VII

ORGANIZACIÓN DE LAS PROFESIONES SANITARIAS LIBRES

§ I

Disposiciones generales.

Art. 62. Entendiéndose por profesiones sanitarias la Medicina y Cirugía, la Farmacia, la Veterinaria, el Arte de los partos, el del practicante, el del dentista y, en general, las complementarias que con título especial pudieran crearse en este ramo, todas estas profesiones serán objeto de la vigilancia de los Subdelegados, en lo referente á la legitimidad de los títulos y á su regular ejercicio.

La Instrucción General de Sanidad Pública de 12 de enero de 1904, publicada el 23, ya era previsora, al considerar las profesiones complementarias que con título especial pudieran crearse en el ramo de la Sanidad.

Esta redacción es idéntica a la del Real Decreto de 14 de julio de 1903, publicada el día 15.

Los veterinarios no parece que hayan reivindicado alguna vez, Especialidades de Medicina de Laboratorio, no lo sé, están desaparecidos; en la genética, medicina reproductiva, microbiología y lo ya mencionado, pueden aportar formación y conocimiento. En el Curso de "Introducción á Química Clínica" de la USC del 11 a 24/09/1986, la convocatoria mencionaba expresamente a veterinarios y de las 114 solicitudes de admisión, no había ninguna de veterinarios. Los químicos siempre los tuvimos presentes en los tratos con las Administraciones.

La Real Orden de 23 de octubre de 1869 (*Gaceta de Madrid* 02/11/1869;**306**:336-337), disponiendo el nombramiento del personal facultativo de los Laboratorios químico municipales; trata de igual modo a los egresados de las Facultades de Farmacia, Medicina o Ciencias físico químicas; que han de someterse a una oposición con Ejercicios y Temario contemplados en la Real Orden. El informe de la Real Academia de Medicina, contiene el párrafo: **“Conveniente sería que en todas las poblaciones donde el personal facultativo constara de dos o más individuos, cada uno de ellos poseyera un título diferente, a fin de que pudieran resolverse con más prontitud y seguridad todos los servicios que se les encomendara, constituyendo de esta manera un Cuerpo pericial competente, cuyas funciones estarían así bien definidas”**.

La Real Orden de 31 de diciembre de 1869 (*Gaceta de Madrid* 09/01/1890;**9**:85), dispone que los Ingenieros Industriales pertenecientes a la Sección de Ingenieros Industriales químicos, puedan acceder a la oposición antedicha.

El Real Decreto de 24 de febrero de 1908 (*Gaceta de Madrid* 26/02/1908;**57**:815-817), fija las tarifas de los análisis en esos Laboratorios y otros del Estado o Provinciales, también llamados Laboratorios de Higiene.

El Real Decreto de 22 de diciembre de 1908 (*Gaceta de Madrid* 23/12/1908;**358**:1182-1186), indica donde y como deben instalarse los Laboratorios y las características que deben reunir los productos, materiales y utensilios analizados, para permitir su comercio. Dice el Art. 9º El personal dedicado a dichos trabajos será constituido por Doctores o Licenciados en Medicina, Farmacia o Ciencias, y por Profesores Veterinarios.

La Real Orden de 12 de mayo de 1909 (*Gaceta de Madrid* 15/05/1909;**135**:1261-1263), aprueba el catálogo o lista de aparatos de que deben estar dotados los Laboratorios municipales y dicta reglas sobre las condiciones que debe reunir el personal técnico de estos Laboratorios, remitiendo al Art. 9º del RD de 22/12/1908, dejando la opción de la oposición, el concurso o cualquier otro procedimiento, para designar al personal.

La Real Orden de 27 de mayo de 1909 (*Gaceta de Madrid* 19/10/1908;**292**:134-137), rechaza la pretensión de los Ingenieros Industriales de ser incluidos en el Art. 9º del RD 22/12/1908. El informe de la Real Academia de Medicina, **refiere que la cultura científica del personal tiene por base la relación de materias que sigue, que se cursan en las Facultades de Farmacia, Ciencias y Medicina.**

Cuando en octubre de 1977, empecé a ocuparme de la instalación del Laboratorio en el *Hospital Xeral de Galicia (HXG)*, de la Universidad de Santiago de Compostela, era Prof. Ayudante de Clases Prácticas de “Físico Química” (Técnicas Instrumentales) en la Facultad de Farmacia, adscrito al Departamento de “Físico Química” y colaborador en el proyecto de investigación dirigido por el Prof. Dr. D. José Peña Guitian, “Prevención de la Subnormalidad. Convenio entre la Cátedra de Pediatría de la Universidad de Santiago y el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social”, dentro de la categoría de “investigador principal”. En octubre de 1978, a propuesta del Rector de la USC, Prof. Pablo Sanz Pedrero, paso a ser Prof. Ayudante de Clases Prácticas en la F. de Medicina, adscrito al Departamento de “Pediatría”. En noviembre de 1979 ocupé plaza de contratado eventual, en calidad de Adjunto, en el *HXG*. En aquel momento era el cuarto químico con plaza de Facultativo Clínico, en un laboratorio de análisis, en el Hospital. En abril de 1980, tome posesión de la plaza en propiedad. En agosto de 1983 fui nombrado Jefe de Sección del Laboratorio de Metabolopatías, Micrométodos y Gases, del Departamento de Pediatría. En ambos casos, después de superar lo establecido en la normativa. Era la Junta de Patronato del Hospital General de Galicia, ratificando la propuesta de la Comisión de Acreditación, la que nombraba. En octubre de 1986 paso a Prof. Asociado de la F. de Medicina; en octubre de 1987 paso a “Prof. Asociado Médico* Ciencias de la Salud” (*es el nombre que la Administración dio al contrato, con menos salario).

El Ministerio de Sanidad, cuya Dirección General de Salud Pública, gestionaba el PNPS no podía hacer convenios con los Hospitales del Seguro Obligatorio de Enfermedad, del Instituto Nacional de Previsión (**INP**), razón por la cual, las Universidades y sus Hospitales, Hospitales Provinciales, Obras Sociales de las Cajas de Ahorro y otras Instituciones, ajenas al INP, fueron las que alojaron inicialmente estos Centros, alguno en Laboratorios de Salud Pública, cuando nacieron, después de transferidas a las CCAA, las competencias en Salud Pública, o el primero en Granada, que estaba en la Jefatura Provincial de Sanidad. En algunas ciudades en que había Hospital de la Universidad y del INP, el Hospital del INP, a cargo de su presupuesto, financió otro Laboratorio, para hacer lo mismo que ya hacía el de la Universidad, buscándose cada uno su zona geográfica de influencia, lo que hoy, como es lógico, no se mantiene.

Para especializarse en la tarea encomendada, no había ningún Hospital al que acudir, los cuatro centros previos al nuestro estaban en instituciones ajenas a los hospitales, aunque

en Barcelona habían comenzado en la Maternidad Provincial, visité dos, el de la UAM y el Instituto Provincial de Bioquímica Clínica en Barcelona, dirigido y acompañado en la presentación por el Dr. JM Fraga; la formación previa me sirvió para ponerme al tanto en poco tiempo de lo necesario, para arrancar el Laboratorio; a los pocos meses encontré un “Jarabe de Arce (MSUD)” –fue utilizando la cromatografía en papel (PC) de aminoácidos en orina, la sangre no era útil por haber sido trasfundido-, con mucha cautela y precaución fui a decirlo a la UCI Neonatal a pocos metros del Laboratorio, el Dr. Fraga, enseguida fue a oler la orina y todo encajaba con ese diagnóstico, se organizó un zafarrancho, para que los presentes y los que fueran llegando, en los sucesivos turnos, olieran esa orina; hasta entonces, la patología que veíamos era la PKU, de los ya diagnosticados, antes de la puesta en marcha del Laboratorio.

Mi primer contacto con el Hospital fue, años antes, participando como alumno en el Curso de Enzimología Clínica Práctica en 1972, organizado por el Jefe de Servicio del Laboratorio Central, Dr. Ramón Del Rio Anido; tuve conocimiento del curso por mi padre, Bernardino Alonso Fernández, que era médico y continuador, en 1946 en Ourense, después de pasar por el del Hospital de Valdecilla, del Laboratorio de Análisis Clínicos, que iniciara mi abuelo materno, que también era Farmacéutico del Hospital Provincial y hacía los análisis clínicos del Hospital; había fallecido hacía poco más de un año; comenté la existencia del Curso que impartía el Dr. José María Macarulla Greoles, que era químico, con algunos compañeros de la F. de Ciencias (S. Química) y Farmacia, que asistimos con interés; poco después el Hospital de la Universidad concertó con el INP, de acuerdo con la normativa que señala el Prof. Peña en el prefacio y el Dr. Del Rio, tenía que dar la relación de facultativos del Laboratorio, que obligaba a ampliar la plantilla, en un plazo breve, recurrió a los asistentes al curso, recién licenciados en farmacia, biología o química, de mi tenía información de cuando acudí a él para enterarme de si podía asistir y de los pormenores del mismo, sabía que estaba en el Departamento de Química Analítica, que dirigía el Prof. Francisco Bermejo Martínez, al que llamó para ponerse en contacto conmigo, el Prof. Bermejo me pasó el teléfono, diciendo que el Dr. Del Rio le estaba contando unas cosas muy raras, era que tenía que dar la plantilla en un plazo muy corto, cuando habló conmigo supo que era químico y no farmacéutico, como pensaba y creía que el INP, no estaría conforme con químicos en la plantilla; le informé que el compañero del Curso, que había tenido una actividad destacada, José Carlos Tutor Valcárcel, era Farmacéutico y Biólogo; lo hablé con él y

fue a visitar al Dr. Del Rio, no entró en ese momento en plantilla del Hospital, por estar rematando su Tesis Doctoral, pero lo hizo en cuanto la leyó y defendió; tuvo un papel destacado en el desarrollo del Laboratorio Central en aquellos tiempos de inicio del Hospital de la Universidad, concertado con la Seguridad Social. El Dr. Tutor fue el que acompañó y guio al Dr. Fraga a mi encuentro, cuando yo estaba en el Departamento de Físico Química de la F. de Farmacia, donde él había hecho la Tesis Doctoral. El Hospital de la Universidad, había puesto en plantilla a tres químicos, antes de que iniciara mi colaboración en el proyecto de investigación mencionado.

El primer colaborador que tuve fue un Maestro Industrial de Química, no existían los Técnicos de Laboratorio y el Hospital lo contrató como Auxiliar de Clínica, era el primer hombre con ese empleo (los Maestros Industriales eran contratados como tales en Mantenimiento y había uno en el Laboratorio Central, con plaza de Mantenimiento), fue una gran ayuda por su excelente formación en el desempeño de las operaciones básicas de laboratorio, como los que lo siguieron con esa titulación o equivalente (los nombres de los títulos fueron cambiando); cuando aparecieron los Técnicos Sanitarios, no consiguieron que los vieran realizando esa labor (contemplándolos en una transitoria), lo que supuso un agravio comparativo, con el tiempo se fue resolviendo.

Inmediatamente después entraron una farmacéutica, una química y una bióloga; poco después una administrativa y más tarde otra, con cargo al Proyecto de Investigación; este personal facultativo, fue cambiando, marchando unos y entrando otras y otros y su relación en algunos casos pasó de becarios a contratados, también entraron con cargo al Proyecto, contratados por la Universidad, más Maestros Industriales o equivalentes y otra con cargo al Hospital como Auxiliar de Clínica. En 1987, la Universidad se percató de que, algunos contratados llevaban tres años de contrato y por Ley, el renovarles el contrato, obligaba a que pasaran a personal fijo, la Universidad no podía sentar el precedente de que, por un Proyecto de Investigación, los contratados a su cargo, pasaran a ser personal de plantilla de la Universidad, los Proyectos de Investigación tienen un tiempo marcado y en esta actividad no hay un plazo de finalización. La Gerencia de la Universidad envió escritos a los contratados, advirtiéndoles del cese -no renovación- de los contratos y prohibiéndoles entrar en el Laboratorio; yo recibí un escrito indicándome que no permitiera su entrada. La situación suponía suspender la actividad del Programa, que llevaba 9 años de existencia; la realidad fue que en la práctica siguió funcionando,

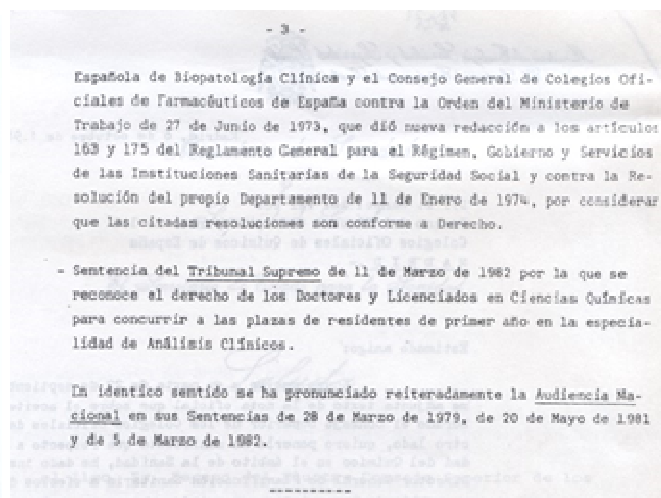
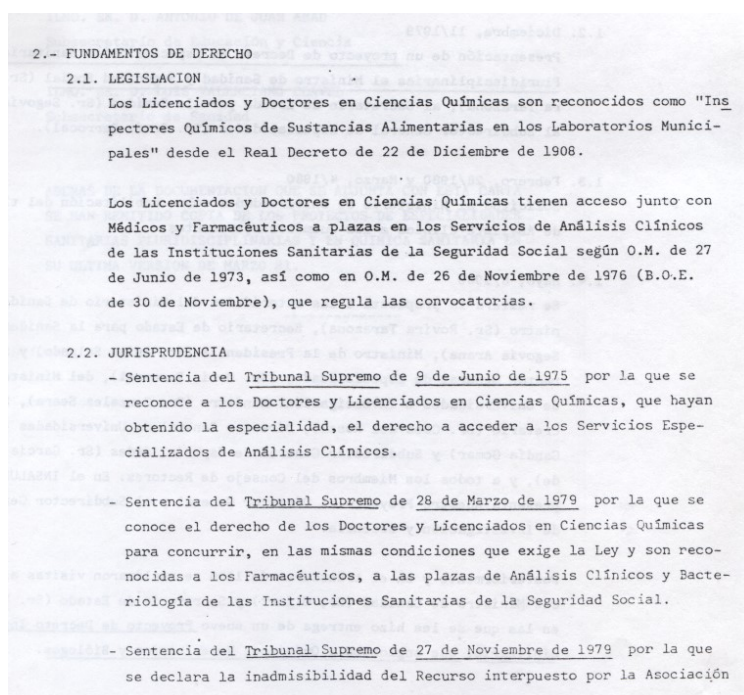
en algún momento a modo de ONG, como dice con frecuencia DE Castiñeiras, por las muchas veces que se trabaja sin contar horarios ni festivos, cuando aparece “el Caso”, piénsese que lo normal es que los RN analizados sean sanos, los afectados son raros; lo contrario de lo que ve el médico en el Hospital, que son todos enfermos, con escasísimas excepciones, por lo que la percepción “del Caso” por unos y otros es muy distinta; además “el Caso”, casi siempre, hay que localizarlo y confirmarlo de manera urgente o muy urgente, para instaurar el tratamiento lo antes posible, fase en la que la Unidad correspondiente del Hospital, actúa como en una urgencia, de las que ingresan todos los días; en esto el Laboratorio de Metabolopatías, también difiere del Laboratorio Central de un Hospital, que recibe las muestras de los enfermos ingresados, para contribuir a establecer un diagnóstico o hacer un seguimiento.

En esa fecha la Salud Pública (desde 1980) y el Programa de TN (desde 1983), ya eran competencia de la *Xunta de Galicia* y el Dr. Peña pasó a ser “*Director del Programa de Prevención da Subnormalidade da Xunta de Galicia*”, como dice en el Prefacio. Los dos químicos que trabajaban entonces obtuvieron un contrato temporal como Titulado Superior Químico en el *Subprograma de Metabolopatías* del *Plan Galego de Prevención da Subnormalidade* en el Hospital Xeral de Galicia (HXG), durante el año 1988; lo mismo que una farmacéutica y una bióloga, los dos médicos sin Especialidad, que estaban entonces en el Laboratorio, ocuparon plaza de *Facultativo Xerarquizado en Medicina Xeral*, hasta hoy. Las Técnicas de Laboratorio y las administrativas, lo fueron en su categoría. Desde mediados de 1989, hasta febrero de 1994, los contratos laborales pasaron a fijos, en el Laboratorio de Metabolopatías del HXG. En 1991 los servicios del INSALUD, fueran transferidos a la *Xunta de Galicia*, desde 1987 el Hospital de la Universidad HXG, ya estaba integrado y pertenecía al INSALUD. En marzo de 1994 y durante poco más de un mes, los facultativos pasaron a tener contrato laboral como Puesto Base Grupo A, en el Laboratorio de Metabolopatías del HXG, dependiendo de la *Dirección Xeral de Saúde Pública del Servicio Galego de Saúde*. El 21 de abril pasaron a Funcionarios del Cuerpo Facultativo Superior de la Xunta de Galicia, Clase Licenciados como Puesto Base Grupo A, en destino provisional en el Laboratorio de Metabolopatías del HXG, hasta el 30 de septiembre; en destino definitivo en el mismo Centro, pero dependientes de la *Dirección Xeral de Saúde Pública del Servicio Galego de Saúde*, desde ese octubre, hasta 03/12/1997. Con carácter de destino definitivo en el mismo Centro, pero ahora integrado en el Complejo Hospitalario Universitario de

Santiago de Compostela (*HXG*→*CHUS*) a todos los efectos desde 04/12/1997 a 31/12/2003. Nombramientos de Personal Técnico Superior, dentro del personal estatutario de la Seguridad Social, con el mismo destino desde 2004. (Las tres Técnicos de Laboratorio, no optaron por el paso a estatutarias y siguieron con contrato laboral, si la administrativa entonces; todas integradas en el Hospital a todos los efectos desde el 04/12/1997). En 2005 los químicos conseguimos el Título de Especialista en Bioquímica Clínica y él y la química que estaban en esa situación pasaron a Facultativo Especialista de Área Sanitaria; en mi caso no tuve que esperar a que me concedieran, al amparo del Real Decreto 1162/2002, de 8 de noviembre, desarrollado por Orden Pre 274/2004, de 5 de febrero, por una disposición transitoria, la Especialidad, para tener la consideración de Especialista; (la primera convocatoria para QIR, para iniciar estudios de especialización en 1983, fue por una Orden de agosto de 1982; la primera convocatoria para Biólogos –BIR–, fue en 1984, para iniciar estudios de especialización en 1985). El Personal Técnico Superior estatutario, tiene sueldo inferior al Facultativo Especialista, lo que supone un agravio comparativo, con la farmacéutica, que, por incorporarse al Laboratorio, después de publicado el Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico Especialista, no pudo acogerse a una disposición transitoria. Los dos médicos como *Facultativos Xerarquizados en Medicina Xeral*, nunca tuvieron sueldo inferior al del Especialista.

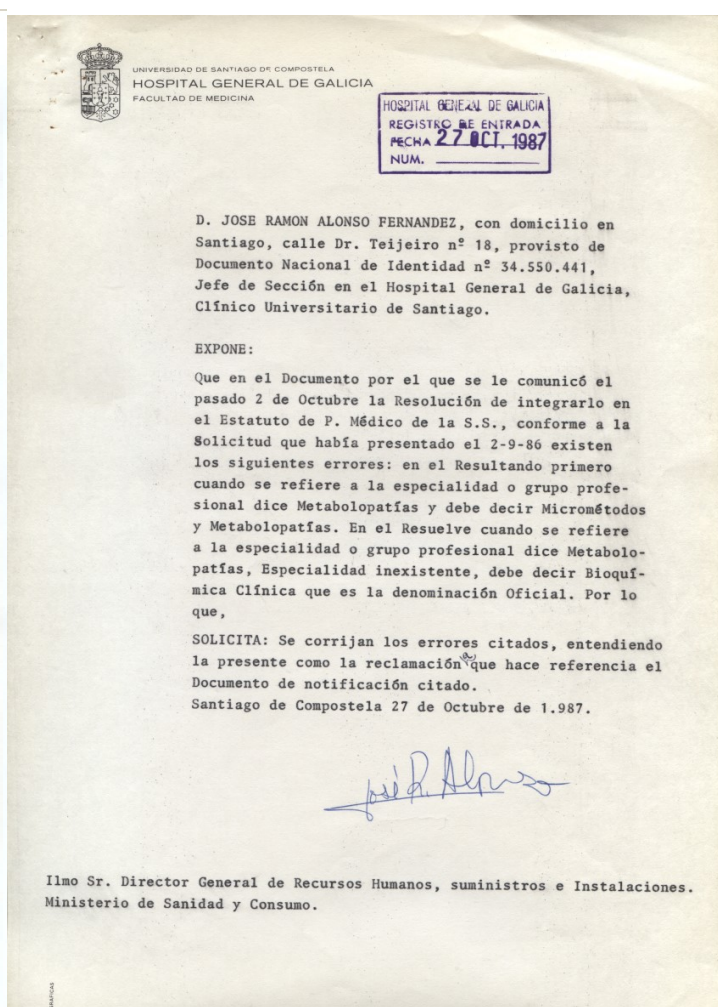
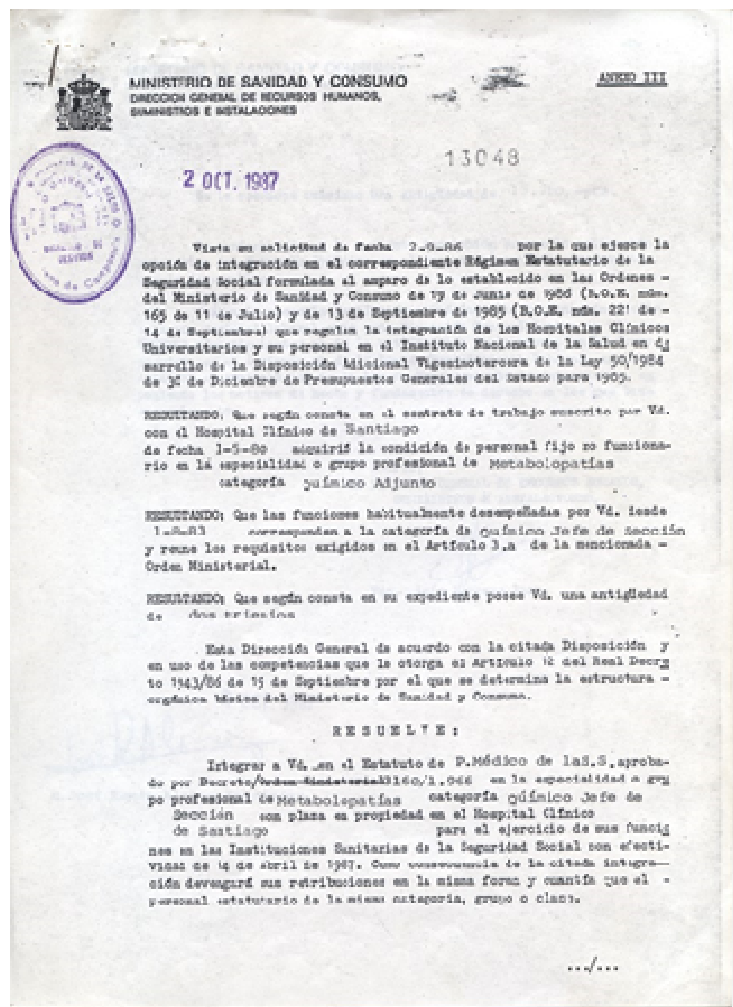
Historia muy abreviada y reciente, de los químicos en los Laboratorios de análisis para facilitar el diagnóstico de las enfermedades, pronóstico, seguimiento y detección precoz, para mejorar el pronóstico y/o evitar secuelas graves.

El Decano del Ilustre Consejo Superior de los Colegios Oficiales de Químicos de España, D. Manuel del Val Cob, escribe al Excmo. Sr. D. Manuel Núñez Pérez, Ministro de Sanidad y Consumo, reiterando la insistente pretensión de la Corporación sobre la conveniencia y oportunidad de regular la presencia de los profesionales Químicos en la Sanidad. Envía cartas análogas entre otros al Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza, Ministro de Educación y Ciencia; figura clave en el asunto de esta monografía. Acompaña documentación y hace un repaso de las gestiones realizadas a este fin, desde febrero de 1978, hasta el 2º trimestre de 1981. Copio a continuación los Fundamentos de Derecho y la Jurisprudencia, relativa al caso:

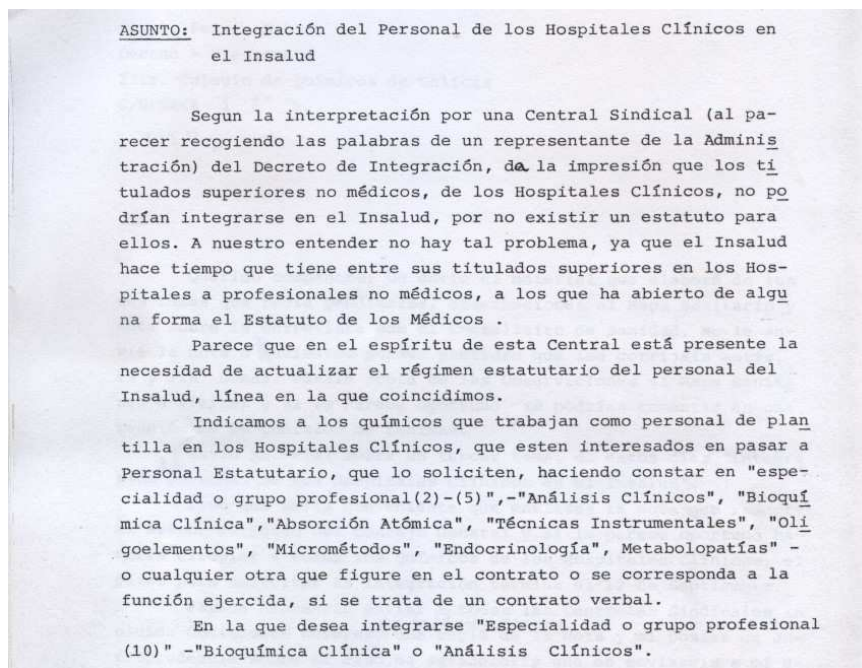


Aunque los Farmacéuticos tuvieron que litigar con los Médicos, hasta días antes; hicieron oposición conjunta en cuanto aparecimos los Químicos.

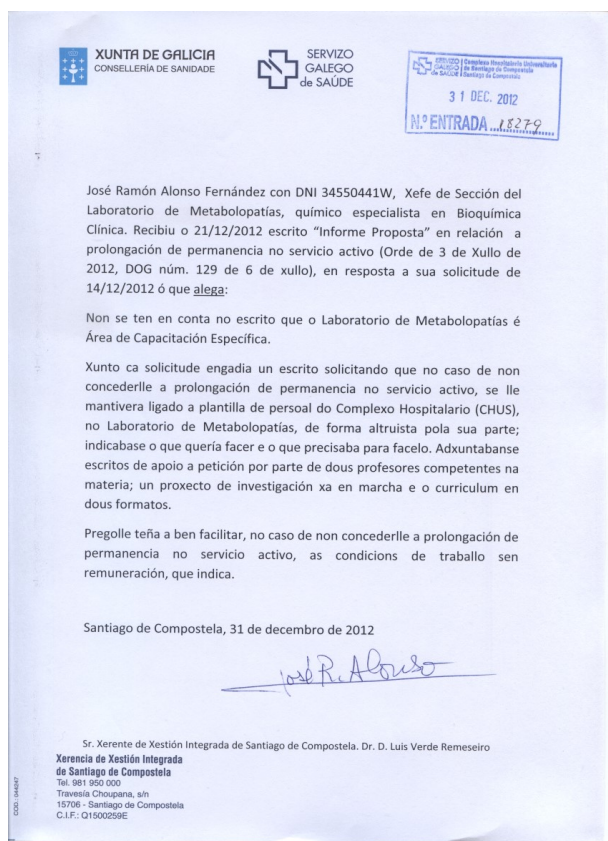
Aun cuando el acceso a las plazas para iniciar estudios de especialización en 1983 es consecuencia de una convocatoria de 1982; D. Manuel del Val Cob, vuelve a escribir el 18 de enero de 1983 al Excmo. Sr. D. Ernesto Lluch Martin, Ministro de Sanidad y Consumo y al Excmo. Sr. D. José Maravall Herrero, Ministro de Educación y Ciencia, al tiempo que pone al tanto de ello a otros cargos de esos Ministerios, recordando los proyectos de Real Decreto, que fueron elevados a las autoridades sanitarias y académicas, adjuntando la documentación pertinente y reiterando lo ya copiado; fueron necesarias múltiples gestiones más, para tener un marco legislativo para la obtención del Título de Especialista, que no se obtuvo hasta la aprobación del Real Decreto 1162/2002, de 8 de noviembre, desarrollado por Orden Pre 274/2004, de 5 de febrero. Los primeros Títulos fueron expedidos en 2005.



Cuando el Hospital pasó de ser de la Universidad a pertenecer al INSALUD, pasando yo a ser personal estatutario, me asignaron la especialidad o grupo profesional de Metabolopatías, reclamé alegando que tal especialidad no existe, sin obtener respuesta.



Previamente, el 28/08/1986, había enviado esta nota al Decano - Presidente del Iltre. Colegio Oficial de Químicos de Galicia, de cuya Junta Directiva, era parte. El mencionado Decreto de Integración, fuera publicado en el BOE del 11 de agosto. Los 4 químicos del H. General de Galicia, llevamos nuestras propuestas a la negociación por medio del sindicato CCOO.



Cuando me negaron la prórroga de permanencia en servicio activo, alegué que el Laboratorio de Metabolopatías es Área de Capacitación Específica, lo que no fue respondido; las Áreas de Capacitación Específica aún no eran una realidad (aunque ya fueran mencionadas en el Real Decreto de 11 de enero, publicado el 31 de enero de 1984, “especialidades y áreas de capacitación específica que el progreso científico y tecnológico aconseje de acuerdo con las necesidades sanitarias”, desconozco si fueron citadas antes) y esta no ha sido mencionada por nadie más; esta ACE podía incluir los Laboratorios que se ocupan de las Enfermedades Raras y por supuesto, los que ejecutan los Programas de Tría Neonatal. El acceso a ella, sería desde las Especialidades de

Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, y Genética Clínica (aún inexistente).

Seguí haciendo alegaciones, por participar en dos proyectos de investigación y tener otro proyecto, para el que había tenido la financiación, para adquisición de equipos instrumentales, de la Fundación PAIDEIA, que presidía, Da. Rosalía Mera, para lo que solicité poder seguir desarrollándolos, altruistamente, para lo que no tuve contestación escrita, pero el Director de RRHH, en su despacho, me dijo que, al no tener relación laboral con el Hospital, no podía ponerme la bata y trabajar allí, solicité un contrato por 1 € al año, por supuesto, sin actividad asistencial, a lo que tampoco tuve respuesta. En las solicitudes pedía su traslado a la *Conselleira de Sanidade* Dra. Rocío Mosquera Álvarez, junto con la documentación aportada, e hice también la solicitud directamente a la *Conselleira*, en todos los casos sin respuesta.

Volviendo a la ACE, como decía Pilar Garrido, presidenta del Consejo de Especialidades el 26/12/2017, en una entrevista en Diario Médico, “Tan importante es formar para especialidades muy numerosas como para las minoritarias” y esta ACE lo es, como lo son las Metabolopatías y otras Enfermedades Raras o Minoritarias o Poco Prevalentes o de Baja Prevalencia o Huérfanas.

La Ley General de Sanidad de 1986, a pesar de lo reciente del SAT -de lo que me ocuparé en otro lugar, en esta edición (pág. 184)-, en el borrador del Anteproyecto de Ley, de fecha 27/12/1983, que se pasó a informe del Colegio de Químicos, ignoraba la Salud Pública –hicieron una Ley de Consumo-, no hay ningún Título ni Capítulo de la Salud Pública ni Artículo dedicado a ella, aunque a lo largo del texto, se incide repetidamente en prevención de la enfermedad como una finalidad destacada y se hace referencia en varios apartados a vigilancia y estudios epidemiológicos, así como se menciona repetidamente la higiene pública, la higiene alimentaria y otros aspectos de Salud Pública, como procurar estimular en los profesionales, la valoración del estado de salud de la población y se disminuyan las necesidades de atenciones reparadoras de la enfermedad –esto coincide con la consideración del Hospital como el fracaso del Sistema Sanitario, al que se acude, cuando los componentes del Servicio de Salud previos, no pudieron impedir la aparición o el progreso de la enfermedad, aunque todos sabemos que el Hospital puede ser muchas veces el lugar al que acudir en primera opción y otras puede ser el lugar adecuado en el que instalar determinada tecnología sanitaria- ; en la redacción finalmente aprobada aparece la Salud Pública, en el artículo ocho, con protagonismo exagerado de la Veterinaria de Salud Pública. La Ley se centra en los Hospitales del Seguro Obligatorio de Enfermedad [Instituto Nacional de Previsión –INP– (que, con distinta organización y contenidos, tiene su origen en 1906), desde 1979 Instituto Nacional de Salud –INSALUD–] y su presupuesto, que hasta su aprobación, se nutría de la Caja de la Seguridad Social, pasa a nutrirse del Presupuesto General del Estado y la Sanidad pasa a ser Universal; más tarde del presupuesto de las Comunidades Autónomas, al transferírsele esas Competencias. En la segunda legislatura del Gobierno de José Luis Rodríguez Zapatero, se aprobó una Ley de Salud Pública, que aún no está desarrollada; en la normativa de Galicia, aprobada en la legislatura del bipartito presidido por Emilio Pérez Touriño, está prevista una *Lei de Saúde Pública*, que no fue elaborada por los Gobiernos de Alberto Núñez Feijoo.

A poco de llegar a la *Consellería de Sanidade*, con el Gobierno tripartito, consecuencia de la Moción de Censura, que ganó el Presidente Fernando I. González Laxe, el *Conselleiro* Pablo Padín Sánchez (que lo fue de 1987 a 1990), me citó en el Parlamento de Galicia, en las dependencias del Grupo Parlamentario “Coalición Galega”, al final de un pleno parlamentario, la entrevista sirvió para que me conociera y supiera de mi existencia, al resto de los facultativos del Laboratorio, los habían visto con relativa

frecuencia, por las oficinas de la *Consellería*, por las muchas vicisitudes laborales que transitaron, moviéndose por la administración sanitaria; los antecesores inmediatos responsables de las decisiones tomadas hasta ese momento, se sorprendieron al saber de mí y mi cometido; les quedó claro que podían seguir contando conmigo. En un principio pensaron en la posibilidad de llevar el Laboratorio a Vigo, por ser donde había más nacimientos, del total de Galicia; hablaban de que allí tenían el Laboratorio montado, no sabían ni se lo descubrí, que conocía el Laboratorio Municipal de Vigo en el edificio de Sanidad Exterior, en el puerto (página 232), que se trasladara, al nuevo edificio del Concello, cuando fue inaugurado. Como era docente en la USC, entendieron que era funcionario, tuve que aclarar que no era numerario, ni podía serlo, por no ser doctor (aunque lo pongan muchas veces delante de mi nombre), fui profesor ayudante desde el año 1972 hasta la LRU, cuando pasé a ser profesor asociado. Hay que ponerse en el contexto del momento, en el que las competencias de Salud Pública y concretamente lo concerniente al Programa de TN [hasta la llegada de Felipe González a la Presidencia del Gobierno, el Programa era financiado, lo mismo que otras acciones del PNPS, por el FONAS –Fondo Nacional de Asistencia Social- que se nutría en gran parte de las tasas del juego –legalizado poco tiempo antes- y no estaba incluido en los Presupuestos Generales del Estado –como no lo está actualmente, la Caja de la Seguridad Social-, hasta que el PSOE llegó al Gobierno; otras acciones del PNPS pasaron directamente a la actividad ordinaria de los hospitales, lo que inicialmente pensaron también para la TN, recapacitando rápidamente al conocer más de su funcionamiento y esencia] habían sido traspasadas a la Xunta de Galicia y no las que afectaban a los hospitales, y el Laboratorio estaba en el Hospital del INSALUD, hasta poco antes de la Universidad, concertado con el INP, después INSALUD, según la normativa indicada en el prefacio, por el Prof. Peña. El grueso del personal, en aquel momento ya estaba contratado por la *Dirección Xeral de Saúde Pública (DXSP)*.

Me hicieron “*coordinador encargado do Laboratorio de Metabolopatías que, como actividade do Programa de Prevención da Subnormalidade na Comunidade Autonoma, funciona no Hospital Xeral de Galicia de Santiago de Compostela, dende Xuño de 1989*”. Esto incluía administrar el presupuesto de gasto ordinario del Laboratorio (fungibles de laboratorio –reactivos, material de vidrio, etc.-, material de oficina, gastos de imprenta, mantenimiento de instrumentos, desarrollo y construcción de útiles de laboratorio, etc.); la adquisición

del material de toma de muestras (tarjetas de papel adsorbente, lancetas, etc., era adquirido con mi dirección, por otro procedimiento de la administración de la *DXSP*; fue entonces cuando apareció la *Carpeta de Saúde Infantil -Coidate coidame-*, por iniciativa de la Administración Sanitaria; incluye el sobre con el franqueo y la dirección del Laboratorio, para el envío de las muestras, la ficha con los datos del bebé, de las muestras y otros, las instrucciones para la toma de muestras, las tarjetas de papel adsorbente, para recoger la orina y la sangre, en un sobre con dos compartimentos, de papel "pergamino grasas", para introducir las tarjetas una vez secas, el envoltorio de la carpeta, tiene el diseño adecuado, para contener la lanceta, de un solo uso, que es voluminosa; a partir de ese momento, el personal del Laboratorio, se liberó de ensobrar todo eso; además contiene el Calendario de vacunación infantil; la Cartilla de saúde infantil, para registrar los datos sanitarios de interés, vacunaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, calendario para anotar el inicio de alimentaciones, crecimiento; Guía de cuidados infantiles saludables; Consejos para una buena lactación materna; recomendaciones acerca de la sillita para el coche; una carta de felicitación del Conselleiro de Sanidade, etc.; cada edición tiene alguna mejora sobre la anterior, lo descrito, corresponde a la última. Esta carpeta es un gran invento, las familias la manejan asiduamente, para conservar lo relativo a la salud del bebé y con frecuencia la muestran en la escuela cuando llegan con sus hijas o hijos, desde entonces, aunque solo recientemente es necesaria la vacunación para comenzar en la escuela. Desconozco si existe algo parecido, fuera de Galicia, pero recuerdo, que cuando impartí la conferencia "El Programa de detección Precoz de Enfermedades Endocrino-Metabólicas en Galicia", en el V Congreso Internacional. XX Reunión científica de la Asociación Española para la Educación Especial (A.E.D.E.S.), en diciembre de 1993, en Santiago de Compostela, hubo mucho interés en la carpeta, preguntando, donde se podía comprar, si en las farmacias; tuve que decir que las carpetas eran propiedad de cada uno de los recién nacidos en Galicia y no estaban en venta), las facturas con mi conformidad, eran abonadas por la *DXSP*, las compras de equipos e instrumentos bien para reposición o mejoras metodológicas, eran gestionadas aparte con la *DXSP*, esto duró hasta 1998; siendo *Director Xeral de Saúde Pública* en 1997, el Prof. Dr. Juan Jesús Gestal Otero, Catedrático de Medicina Preventiva y Saúde Pública —dejó la *DXSP*, en diciembre de ese 1997 y era el Decano de la Facultad de Medicina y Odontología, cuando me jubilaron, en 2013-, me comentó la posibilidad de que el presupuesto lo ingresase y gestionase el Hospital, con lo que estaba de acuerdo; el contexto había cambiado, el Hospital era del SERGAS, el personal también lo era, con destino en el Hospital y no había causa para mantener la doble dependencia, el Laboratorio de Metabolopatías del Hospital Clínico Universitario, es el que ejecuta el Programa de Tría Neonatal en Galicia. El Hospital ingresó, la primera transferencia para el Programa de TN en 1998, ocupándome en el primer semestre de pasar las facturas al Hospital, como venía haciendo con la *DXSP*, hasta que la facturación pasó a ser al Hospital, los costos de correo postal y el material de toma de muestra siguieron siendo por cuenta de la *DXSP* (el enviar los resultados por correo, continuó siendo, cosa del personal del Laboratorio, entregando las cartas en la oficina de Correos, hasta que correos, pasó a recogerlas en el Laboratorio); los contratos de mantenimiento de instrumental de laboratorio y los controles de calidad externos, fueron problemáticos con el Hospital.

Esto permitió que cuando el Hospital se trasladó a La Choupana y pasó de ser el *HXG* a ser el *CHUS*, en la dotación del nuevo Hospital, se incluyera el Espectrómetro de Masas en Tándem (**MS/MS**), consecuencia de las dotes persuasivas del Prof. Dr. JM Fraga *Jefe de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC) y del Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario (CHUS-SERGAS)* -he de decir que en la segunda mitad del año 1998, cuando se gestó esa posibilidad, estuve ausente del Laboratorio-. La incorporación del MS/MS, supuso un avance significativo, cualitativo y cuantitativo del Programa de TN en Galicia, ampliando el abanico de posibles detecciones neonatales, que en Galicia siempre fue amplio, utilizando desde el primer día métodos “multiplex” –cromatografía planar y otros-. Más tarde, al estar el presupuesto englobado en el del *CHUS*, se pudo introducir la detección de Fibrosis Quística, que fue consecuencia del empuje del Dr. Colón, a su vuelta al Laboratorio, tras realizar funciones *en Servicios Centrales de la Conselleria de Sanidade* y SERGAS, para lo que hice las gestiones pertinentes en la oficina de compras del CHUS, con conocimiento del Dr. Fraga.

En la *DXSP*, desconocieron estos cambios en el Programa de TN, hasta la reunión en el Laboratorio en 2003, en la que se nos presentó el *Servizo de Programas Poboacionais de Cribado*, creado en 2002, estando el Dr. José Manuel Barral Castro al frente de la *DXSP*. En esa reunión, estuvo ausente el Dr. Fraga, asistió el Prof. Dr. D. Rafael Tojo, *Xefe del Departamento de Pediatría del CHUS*, que se refirió al Dr. Fraga como director del Laboratorio, que ya lo fuera en sus inicios y así lo veían en el CHUS; en la *Dirección Xeral de Saúde Pública*, tampoco conocían esa circunstancia.

La primera *Xefa do Servizo* Dra. TERESA CERDÁ MOTA q.e.p.d., presente en la reunión, nos habló del Programa de detección neonatal de sordera y mencionó otros Programas, como el de detección precoz de cáncer de mama o de colon; su colaboración con el Laboratorio fue correcta, nos pasó alguna evaluación de Programas de TN, realizados por la Agencia de Evaluación del Reino Unido, uno de ellos sobre fibrosis quística. Organizó una reunión en su *Servizo*, a la que invitaron a los Dres. E Dulín y E Cortés de los Laboratorios de Madrid y Alicante, respectivamente; del Laboratorio asistimos C Colón, JA Cocho y yo, junto con el Dr. JM Fraga, en la que se revisó lo hecho, hasta entonces y planteamientos de futuro; la conclusión fue que todo era correcto, y no se aportó nada que, no fuera ya contemplado.

El conseguir algunos datos biográficos de Louis Isaac Woolf no fue tarea fácil, los facilitó el 29 de diciembre, en un correo-e., que copio más adelante, gracias a la intermediación del Prof. Héctor J. Caruncho PhD. Tier I Canada Research Chair in Translational Neuroscience. Professor, Division of Medical Sciences, University of Victoria. Affiliate Professor, Department of Psychiatry, University of British Columbia. Affiliated Researcher, Vancouver Island Health Authority.

Al Prof. Caruncho, que estudió Biología en Compostela, lo conocí por el correo-e. de la Universidade de Santiago de Compostela (USC), en que anunciaban una conferencia suya en el CIMUS de la USC, el 18 de julio de 2018, al ver que era “Affiliate Professor, Department of Psychiatry, University of British Columbia. Affiliated Researcher, Vancouver Island Health Authority”, enseguida pensé en él para que, si fuera posible, entrevistara al Prof. Woolf, sobre los temas que le proponía; el 17/07/2018, le envié el primer correo-e. a Héctor, que enseguida contestó, dispuesto a colaborar, al correo-e. le enganché los que había tenido con Woolf; al día siguiente le contesté agradeciendo su disposición, no lo conocía personalmente y me fui a su conferencia, llevando los dos últimos ejemplares impresos de la 2ª edición de esta monografía –me quedé con un solo ejemplar-, dedicando uno a Woolf y otro a Héctor, al que se los entregué, al final de su charla, al tiempo que me presentaba; siguen algunos de los correos-e. intercambiados:

dom 04/02/2018, 20:42

Dear Professor Louis I. Woolf,
Abusing their kindness, I ask for the next edition, which will be the third, of the monograph, of which I append the second; I ask him to indicate the population and the date of his birth, also his second name initial I.
I would appreciate it if you would make a reminder of your relationship with Professor Federico Mayor Zaragoza and with Spain.
He can also tell about his departure from Oxford to Vancouver and why he became a professor of psychiatry, indicating whether he became a physician (I am a chemist and I worked for 36 years as a professor of pediatrics, first assistant and later associate, without being a physician). You can extend what you want on these aspects and others if you consider it appropriate. I will incorporate it into the text in its English version, followed by the translation into Spanish-Castellano.

Hoping to be able to count on your collaboration, he greets you gratefully

Jose Ramon Alonso-Fernandez

mar 03/07/2018, 21:38

Dear Professor Louis I. Woolf,

This year, 40 years of the Newborn Screening Laboratory and Program in Galicia, NW Spain, are running and be able to count on your collaboration in the next edition of the monograph, from which I sent you a copy on 04/02/2018.

I beg you an acknowledgment of receipt of these e.-mail.

Many Tanks

Jose Ramon Alonso-Fernández

Excuse my bad English, it is compose with an automatic translator.

mar 17/07/2018, 19:49

Buenas tardes Héctor,

Sé que máñana das una conferencia en Compostela, hace tiempo que intento tener una respuesta de Louis I Woolf, que fue Profesor de Psiquiatría en el mismo Departamento, en que tu colaboras, te adjunto una monografía relativa a su trabajo. Sé que vive en 3512 West 31 st Avenue, Vancouver, British Columbia, V6S 1X9, Canada. Es la dirección que aparece en el listín de la SSIEM de 2017. Lo sigo en ResearchGate y compruebo que después de cada correo que le envío, baja un artículo mío, pero no me contesta; debe tener mas de 100 años, pero no consigo reanudar la correspondencia que tuvimos hace tiempo, como puedes ver en la monografía.

Te agradecería, si fuera posible, que lo visitaras y me contarás lo que le pido en los correos-e.

Estoy en Santiago y me puedes contactar en el 6 - - - - - 1, si te parece oportuno.

Apertas

José Ramón

mar 17/07/2018, 22:48

Gracias Jose Ramón,

Lo intentare y ya te cuento.

Saludos,

Hector

From: ALONSO FERNANDEZ JOSE RAMON <joseramon.alonso@usc.es>
Date: Friday, December 7, 2018 at 4:24 AM
To: Hector Caruncho <hectorjcaruncho@uvic.ca>
Subject: Re: contacto Woolf

Congratulations, José Ramón

Louisl Iisaacdalston Woolf recommended your article

Article: Newborn screening in Spain, with particular reference to Galicia: Echoes of Louis I. Woolf

Hola Hector, acabo de ver esto en ResearchGate, lo que me hace pensar que hubo contacto con él. Siempre que recibe algo mío baja ese artículo, ahora además lo recomienda.

Gracias por vuestro interés
José Ramón

De: Hector Caruncho <hectorjcaruncho@uvic.ca>
Enviado: viernes, 7 de diciembre de 2018 17:06:44
Para: ALONSO FERNANDEZ JOSE RAMON
Asunto: Re: contacto Woolf

Jose ramon,

Te envio copia de la carta que le mande a Woolf hace unos dias.
Aun no he tenido respuesta, pero tambien es cierto que el servicio de correos de Canada ha estado de huelga durante mas de una semana y el reparto del correo va muy atrasado.

Saludos y Felices fiestas,

Hector



Hector J. Caruncho PhD
Canada Research Chair in Translational Neuroscience (Tier I)
Professor, Division of Medical Sciences,
University of Victoria
Affiliate Professor, Department of Psychiatry,
University of British Columbia
Medical Sciences Bldg., Room 226
Victoria, BC
V8P 5C2 CANADA
(250) 472-5542
hectorjcaruncho@uvic.ca

Dr. Louis I. Woolf
3512 West 31st Avenue
Vancouver, BC
V6S 1X9 CANADA

Dear Dr. Woolf,

I am Professor Hector Caruncho, a Professor in the Division of Medical Sciences at the University of Victoria, where I hold a Canada Research Chair in Translational Neuroscience, and Affiliate Professor of Psychiatry at the University of British Columbia.

I am writing on behalf of my colleague Dr. Jose Ramon Alonso-Fernandez, from the Department of Pediatrics and the University Clinical Hospital at Santiago de Compostela in Spain, whom I met when visiting my alma mater (the University of Santiago de Compostela) this past summer. Dr. Alonso-Fernandez attended my seminar there and came to talk to me asking for my help to contact you for the reason explained below.

Dr. Alonso-Fernandez is the author of the monograph titled: "Contributions of Louis I. Woolf towards the treatment and early diagnosis of phenylketonuria and other congenital alterations of metabolism. Origins of the neonatal screening in Spain, with reference to the program in Galicia". Please, find enclosed a copy of this monograph that Dr. Alonso-Fernandez asked me to give you.

Dr. Alonso-Fernandez is preparing a new edition of this monograph and he would like to know if it would be possible to have a small interview/questionnaire with you to be included in this new edition. In particular, Dr. Alonso-Fernandez would like to know your date and place of birth, and also about your relationship with Professor Mayor-Zaragoza and Spain, and to ask you what was your interest in becoming a Professor of Psychiatry at UBC.

If you are interested in this you can contact me at the address, phone, or email, shown below, or alternatively you can contact directly Dr. Alonso-Fernandez at the email address:
joseramon.alonso@usc.es

Sincerely,

Hector J. Caruncho PhD
Tier I Canada Research Chair in Translational Neuroscience
Professor, Division of Medical Sciences, University of Victoria
Affiliate Professor, Department of Psychiatry, University of British Columbia
Affiliated Researcher, Vancouver Island Health Authority
Medical Sciences Building, Room 226, Victoria, BC, Canada, V8P 5C2
Phone: +1-250-472-5542
Email: hectorjcaruncho@uvic.ca

From: "WOOLF, Louis" <lwoolf@mail.ubc.ca>

Subject: Monograph and biographical details

Date: December 29, 2018 at 6:11:39 PM PST

To: "hectorjcaruncho@uvic.ca" <hectorjcaruncho@uvic.ca>

Dear Dr. Caruncho,

Thank you for your letter and excellent monograph. Please thank and congratulate Dr. Alonso-Fernandez on my behalf for this magnificent monograph.

Biographical details

I was born in London, England on 24th April 1919. I studied chemistry at University College London and was awarded a Ph.D. in 1945.

In 1947 I was awarded a research fellowship at The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London, where I worked on inherited metabolic disorders, especially those involving amino acids.

In 1958 I was appointed as Senior Scientific Officer by the Medical Research Council to work in Oxford in the Population Genetics Research Unit and the laboratory of the Regius Professor of Medicine. While I was there, Dr. Mayor-Zaragosa, Professor of Biochemistry at Granada, who was on a sabbatical to Oxford, visited me and we discussed our common interests. He sent a film crew from Granada to record my techniques, and invited me to give a lecture in Granada which he translated into Spanish sentence by sentence.

In 1968 I joined the Division of Neurological Sciences at the University of British Columbia, Canada. This was a group working on neurochemistry and neurophysiology. For administrative purposes, the university considered the Division of Neurological Sciences to be part of the Department of Psychiatry. My sole involvement with psychiatry was to sit on three joint committees concerned with administrative details.

It is most flattering to be the subject of such a fine monograph.

Sincerely,

Louis Isaac Woolf.

Estimado Dr. Caruncho,

Gracias por su carta y excelente monografía. Por favor agradezca y felicite al Dr. Alonso-Fernández en mi nombre por esta monografía.

Detalles biográficos

Nací en Londres, Inglaterra, el 24 de abril de 1919. Estudié química en el University College London y obtuve un Doctorado en 1945.

En 1947 se me otorgó una beca de investigación en el Hospital Infantil, Great Ormond Street, Londres, donde trabajé en trastornos metabólicos hereditarios, especialmente en los relacionados con los aminoácidos.

En 1958 fui nombrado Oficial Científico Superior por el Consejo de Investigación Médica para trabajar en Oxford en la Unidad de Investigación de Genética de la Población y en el laboratorio del Profesor de Medicina Regius. Mientras estaba allí, el Dr. Mayor Zaragoza, profesor de bioquímica en Granada, que estaba en un año sabático en Oxford, me visitó y discutimos nuestros intereses comunes. Envió un equipo de filmación de Granada para grabar mis técnicas y me invitó a dar una conferencia en Granada que tradujo al español frase a frase.

En 1968 me uní a la División de Ciencias Neurológicas de la Universidad de British Columbia, Canadá. Este fue un grupo que trabajaba en neuroquímica y neurofisiología. A efectos administrativos, la universidad consideró que la División de Ciencias Neurológicas formaba parte del Departamento de Psiquiatría. Mi único compromiso con la psiquiatría fue sentarme en tres comités conjuntos interesados en detalles administrativos.

Es muy halagador ser el tema de una monografía tan sutil.

Sinceramente

Louis Isaac Woolf

Su modestia, parece que le impide decir que propuso la dieta para tratar la fenilcetonuria y la forma de prepararla, que inició el primer programa de tria neonatal de fenilcetonuria, que propuso y emprendió la ampliación a otras enfermedades congénitas, lo que defendió impulsando la aplicación de métodos y procedimientos analíticos abiertos, que permitieran la detección de un número amplio de patologías, siguiendo la idea de Helen K. Berry, de impregnar la orina en papel, dejándola secar, siendo la primera en ampliar el programa, incluyendo entre otras la galactosemia; de esa muestra se pueden tomar varias alícuotas –discos-, para diferentes procedimientos analíticos, con los que identificar o determinar o caracterizar uno o varios analitos. Más tarde introdujo la sangre, también en papel, siguiendo a Robert Guthrie. Sin el empuje inicial de Louis Isaac Woolf, no sería posible lo que hoy conocemos en este campo de la salud, que supone un hito muy importante. Sin Woolf, Bickel no habría hecho lo que hizo, como no lo hizo en Zúrich con Fanconi, que también diagnosticaba fenilcetonuria; obedeció a la madre de Sheila, que lo puso a ello, forzándolo.

EL IGNORAR EN ESTE ASUNTO, A LOUIS ISAAC WOOLF, COMO SUCEDE HABITUALMENTE, ES TREMENDAMENTE INJUSTO.

Santiago de Compostela, abril de 2019.

José Ramón Alonso Fernández

Descripción y Diagnóstico de la Fenilcetonuria

Un hecho común e importante para la consecución del conocimiento de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la fenilcetonuria ha sido el tesón de dos madres inconformistas, la noruega señora Egeland y la inglesa señora Jones, que con su determinación en la búsqueda de un remedio para la afectación de sus hijos y con su persistencia, lograron estimular no sólo la conciencia de grandes científicos sino inducirlos a trabajar intensamente en la búsqueda de un diagnóstico y una terapéutica respectivamente, que hoy en día han proporcionado incalculables beneficios a decenas de miles de familias en todo el mundo.

El matrimonio de médicos señores Centerwall² -eran padres de un niño con retraso mental, [ver post escrito 4 “The PKU Paradox, pg. 44”, no conocemos otras fuentes para confirmarlo]- nos narran los primeros casos de Fenilcetonuria descritos en la bibliografía médica que se remontan a Noruega en 1923, cuando la señora Borgny se casa con Harry Egeland, ambos recién graduados en la Facultad de Odontología y tienen a Liv, su primera hija, en 1927. Una niña aparentemente normal, aunque no inicia la bipedestación hasta que cumple los 16 meses, pero lo que más alertará a su familia es que a una edad próxima a los 3 años empieza a dejar de hablar. Cuando Liv cuenta con 3 años, nace su hermano Dag que creció normalmente durante los primeros meses, pero inmediatamente muestra una sintomatología más precoz y grave que la de su hermana, ya que Dag nunca pudo mantenerse ni siquiera sentado, nunca aprendió a hablar, tenía grandes dificultades para alimentarse y presentaba un retraso mental evidente.

El matrimonio Egeland y especialmente la mujer, Borgny, aprecian que la orina de sus hijos tiene un olor especial, como a moho, y piensan que la causa de este olor podría ser también el origen de la sintomatología de sus hijos. Sin embargo, ni su médico de cabecera ni los otros médicos que consultaron, nunca pudieron explicar cuál era la causa del extraño mal. Incluso uno de los médicos la remitió a un psiquiatra por sus “alucinaciones” sobre el olor de la orina de sus hijos.

Los padres no se rendían y llegaron a acudir a curanderos y a videntes que intentaron sus remedios, cada cual más ineficaz.

Cuando estaban dominados por la desesperación, al señor Harry Egeland se le abrió una ventana de esperanza cuando colegas suyos le recomendaron que asistiese a un curso sobre metabolismo del Profesor Ivar Asbjørn Følling en la Facultad de Odontología. Harry conocía que una orina anormal podía ser resultado de un metabolismo anormal.

Følling era un químico que posteriormente se formó y doctoró en medicina. El 11 de noviembre de 1932 fue nombrado profesor de investigación en nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oslo y estaba investigando en enfermedades metabólicas, de hecho, su tesis doctoral en medicina versa sobre los “Mecanismos de la acidosis”.

Las enfermedades metabólicas congénitas ya habían sido descritas en 1902 por el científico inglés Archibald Garrod³ quien acuñó el concepto de "errores innatos del metabolismo" en 1909, para indicar el fallo hereditario de las mismas. Entonces habían sido identificadas como tales cuatro patologías: alcaptonuria, pentosuria, cistinuria y albinismo; pero ninguna de ellas produce retraso mental.

El destino se puso a favor de los Egeland, ya que la hermana de la señora Egeland tenía un parentesco político con Følling, al estar casada con un hermano de la mujer de su sobrino (en otras palabras, la cuñada de su hermana era sobrina política de Følling). La señora Egeland supo que su hermana veía ocasionalmente al Dr. Følling debido a ese parentesco. Gracias a esto consiguió un encuentro con él en donde tuvo la oportunidad de explicarle la clínica de sus hijos.

En aquel momento Liv tenía 6 años y medio, podía decir unas pocas palabras, presentaba marcha espástica y movimientos erráticos, aparentemente aleatorios, tal como lo describe el hijo de Asbjørn Følling⁴. A veces tenía un enorme apetito y otras veces ninguno. Su hermano Dag, de casi 4 años, era incapaz de hablar, andar, comer o beber por sí mismo, tampoco era capaz de fijar la mirada ni de controlar los esfínteres.

El Dr. Følling que no ejercía la práctica médica, desconocía con qué patología se correspondían estos signos clínicos, pero se ofreció a analizar la orina de los pequeños, algo que realizaba de forma rutinaria, en un gesto de colaboración, sin ánimo de descubrir nada nuevo y pensando que podrían tener una infección crónica. Como reconoce⁵ no esperaba poder ayudarla y examinó a la niña para no defraudar a la madre.

Así los padres remitieron a su Laboratorio la orina de su hija mayor. Los primeros análisis rutinarios de acidez, presencia de azúcar, albúmina, sangre o “pus” fueron normales. Seguidamente intentó buscar los cuerpos cetónicos en la orina con una prueba clásica en la época para el estudio de las complicaciones de la diabetes, que se venía usando desde 1865, cuando uno de los fundadores de la pediatría⁶, el alemán Carl Jakob

Adolf Christian Gerhardt⁷, describió una reacción colorimétrica para detectar la presencia de ácido acetoacético en la orina, al añadirle cloruro férrico al 10% vira a un color púrpura o rojo-marrón.

Su sorpresa fue que el color de la orina de la niña viró a un verde oscuro que desapareció unos minutos más tarde. Entonces solicitó la muestra de orina del niño y comprobó que obtenía la misma reacción. Descartó entonces que ese cambio de color fuese debido a algún medicamento o sustancia suministrada por los médicos y curanderos pidiendo a la madre que no les diese ninguno en una semana.

Realizó un seguimiento continuo de las muestras de orina, con el fin de intentar aislar la sustancia que reaccionaba con el cloruro férrico.

Tras 7 semanas de arduo trabajo en el que llegó a recibir en total unos 20 litros de orina y tras varias complicaciones logró reconocer, mediante procedimientos de extracción, cristalización, oxidación, medida de puntos de fusión y otros, clásicos de la química orgánica, que la sustancia tenía un anillo bencénico. Finalmente identificó el **ácido fenilpirúvico** que sus colegas de laboratorio denominaron como “ácido idiota”.

Con estos hallazgos intenta confirmar la asociación entre retraso mental y la presencia de ácido fenilpirúvico en la orina y para ello analizó 430 niños ingresados en instituciones para retrasados mentales del área de Oslo. De esta forma logró identificar a 8 niños (1,86%), incluyendo a otras 2 parejas de hermanos. La mayoría de ellos presentaban dermatitis, rigidez muscular, hombros relativamente anchos y una postura inclinada hacia delante. Sin embargo, lo más destacable era el retraso mental y la excreción de ácido fenilpirúvico en la orina.

En 1934^{8 9}, cinco meses después de la primera entrevista con la madre de los niños, publica (en alemán, el idioma de lo importante en aquellos años, como digo a los alumnos desde 1979) los hallazgos de la asociación de retraso mental y la presencia de ácido fenilpirúvico en la orina, denominando a esta enfermedad “imbecilitas phenylpyruvica” y postula que el desorden podía estar relacionado con el metabolismo del aminoácido fenilalanina.

Científicamente se la denominó “oligofrenia fenilpirúvica” (mayoritariamente en Estados Unidos¹⁰) o “enfermedad de Følling” (en Noruega aún se la conoce con este nombre). Sin embargo, Juda Hirsch Quastel sugiere el término “fenilcetonuria” debido a

la presencia característica en la orina de estos pacientes no sólo de ácido fenilpirúvico sino también de fenilacétona y otros compuestos que contenían el anillo aromático. Este término es rápidamente adoptado en 1935 tras una publicación de Quastel con una de las máximas autoridades científicas de la época el genetista inglés Lionel Penrose¹¹ (1935) que junto con Munro (1941)¹², también en Gran Bretaña y Jervis (1939)¹³ en Estados Unidos son los que estudian a fondo la base genética de la enfermedad. Pues parece evidente la afectación familiar, concluyendo que se trata de una enfermedad congénita transmitida con características mendelianas recesivas. Penrose en agosto de 1935 había escrito a Garrod para que prestase atención al trabajo de Følling y desde entonces había continuado trabajando en fenilcetonuria^{14 15}.

Ya en 1922, el japonés Y. Kotake¹⁶ había demostrado en ratones que una ingesta masiva de fenilalanina, les originaba una excreción urinaria de los ácidos fenilpirúvico y p-hidroxifenilpirúvico. Desde entonces, se creía que la vía catabólica natural de la fenilalanina era su transformación en esos ácidos.

Desde el punto de vista científico también existía la sospecha de una posible conexión entre los aminoácidos fenilalanina y tirosina debido a su similitud estructural no sólo entre ellos sino también con la tiroxina y la adrenalina. En la bibliografía existen múltiples trabajos en esta dirección. Pero no es hasta 1934 cuando el químico y, entonces, profesor de la universidad de Illinois William Cumming Rose¹⁷ publica los resultados experimentales con ratas de la tesis doctoral de Madelyn Womack. Allí apunta a una posible conversión de la fenilalanina a tirosina, siendo su conclusión principal que “la tirosina deja de ser esencial cuando está disponible una fuente suficiente de fenilalanina” *. El desconocimiento del trabajo de Rose explica porque a pesar de que tanto Quastel como Penrose en su artículo de 1937¹¹ experimentan con diversas concentraciones de fenilalanina y tirosina en la dieta de los sujetos del estudio, siempre lo hacen con el ánimo del estudio metabólico, nunca se lo plantean como posibilidad de tratamiento. De hecho, llegan a la conclusión errónea de que “el disturbio metabólico en los fenilcetonúricos es debido fundamentalmente a la disminución de la velocidad de oxidación o ruptura del anillo bencénico en el ácido fenilpirúvico”.

La prueba definitiva de la transformación de la fenilalanina en tirosina la aportaron A.R. Moss y R. Schoenheimer¹⁸ en 1940, con isótopos, en forma de deuterio fenilalanina en

*Remitimos al lector a la nota al pie de la página 90, en que se menciona un artículo de G. Medes, de 1932, referente a la cuestión.

ratas, detectándose esos isótopos como deuterio tirosina. Concluyen que un “paso esencial en la degradación oxidativa de la fenilalanina es su conversión en tirosina”.

El matrimonio formado por Mary L.C. y Frederick Bernheim¹⁹ el año 1944, 10 años después del artículo de Følling, en una breve carta demostraría que la principal vía catabólica de la fenilalanina es la parahidroxilación hacia tirosina, lo que abrió la vía para la identificación de la posición del error metabólico.

En 1949^{20 21 22} Woolf empezó a plantearse la posibilidad de limitar los efectos nocivos de la fenilalanina, pensando que era ésta y sus metabolitos los que producen el trastorno y lo publica en 1951¹; sin embargo, este trabajo será repetidamente ignorado por Bickel y colaboradores en sus publicaciones sobre el tratamiento de la fenilcetonuria^{23 24 25 26}; posiblemente porque no explica cómo preparar la dieta pobre en fenilalanina u otra forma de evitar su acúmulo y no aportar datos experimentales.

Inmediatamente después de publicar su artículo, Woolf preparó una dieta²⁷ utilizando una técnica con la que había trabajado en una fábrica [Paul y Brosco en la página 38 del libro “The PKU Paradox” (ver post escrito 4) indican que se trata de la farmacéutica *Allen & Hanbury*], durante la II Guerra Mundial, para producir alimentos pre-digeridos fáciles de asimilar por las personas caquéticas que abundaban en las poblaciones liberadas. Esta técnica consistía en la producción de hidrolizados de caseína y era muy conocida en los años 30, de hecho, científicos como William C. Rose¹⁷, lo utilizaba en sus ratas de laboratorio para lograr la identificación de los aminoácidos esenciales.

Sin embargo, no conseguía que los médicos del Hospital de Londres en el que trabajaba pusieran al menos a un fenilcetonúrico de los que trataban, a esta dieta²⁵. Por ser químico, sabía cómo preparar la dieta, conocía el trabajo de Block y Bolling que, empleando carbón activo, conseguían separar la fenilalanina y otros aminoácidos aromáticos de los hidrolizados de proteínas. Esto lo dice Gerrard en su artículo²⁵ pero Woolf y col.²⁸ escriben citando a Schramm y Primosigh “Hidrolizados de proteínas se pueden adquirir comercialmente desde hace años y se sabe que pueden eliminarse de ellos los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano, pasándolos por una columna de carbón”²⁹. Posiblemente recomendó a Bickel y a Hichmans el libro de Block y Bolling, que cita el empleo de carbón activo para eliminar aminoácidos aromáticos de los hidrolizados de caseína, en la segunda edición de 1951³⁰, no así en la primera de 1945.

En 1951 el entonces conocido como “síndrome de la fenilcetonuria” está perfectamente descrito: trastornos neurológicos, retraso mental, eczema, relativa ausencia de pigmento en cabello y ojos, con tendencia a ser rubios y de ojos azules, sospechándose que esta despigmentación tiene que ver con el desorden metabólico debido a la incapacidad de transformar la fenilalanina en tirosina.

El médico Prof. Hörst Bickel natural de la ciudad alemana de Hamburgo³¹, se familiarizó con las enfermedades metabólicas en Zürich (donde pasó la II guerra mundial), bajo la dirección del Profesor Fanconi, en donde describieron el Síndrome Fanconi-Bickel en 1949. Al año siguiente cuando se traslada al University Children's Hospital de Birmingham (su mujer era inglesa) como asistente de investigación, propuso realizar el ensayo del cloruro férrico a todos los niños que presentaban retraso mental (lo que ya se hacía en Zurich y se empezó a utilizar en Santiago de Compostela al mismo tiempo), el tercer ensayo resulto positivo²⁵, estaba investigando en el análisis y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo y fue consultado el 13 de marzo de 1951 por la madre de una niña **de ascendencia irlandesa**, llamada Sheila Jones que tenía 17 meses. La pequeña presentaba una grave discapacidad, era incapaz de mantenerse en pie, de andar, de hablar, sin interés por la alimentación ni por su entorno. Su actividad se limitaba a gritar, a llorar y a golpearse la cabeza, el ensayo de su orina fue el positivo. Bickel para confirmar el diagnóstico realizó una de las técnicas más modernas de la época, la cromatografía en papel de aminoácidos^{* 32 33 34 35 36 37}.

* Este procedimiento había sido introducido en la clínica poco antes, en 1946³⁴ aunque aplicado ampliamente en 1947³², por el químico y posteriormente médico, Charles Enrique Dent³³, natural de Burgos, España, pero de familia residente en Singapur y de formación inglesa, puesto que desde los 4 años de edad tendría allí su residencia. El procedimiento había sido desarrollado por Consden, Gordon y Martin y publicado en 1944³⁵, aunque hay un resumen (Annual General Meeting of the Biochemical Society, Courtauld Institute of Biochemistry, Middlesx Hosp., London, 25 March 1944) previo en el mismo volumen³⁶ y otro resumen anterior (The 229th Meeting of the Biochemical Society was held in University of Sheffield, 10 July 1943) de Gordon, Martin y Synge de 1943³⁷. Martin y Synge recibieron el Premio Nobel en 1952. La cromatografía en capa fina es anterior, Izmailov, N.A. y Shraiber, M.S. Spot Chromatographic Adsorption Analysis and its Application in Pharmacy. *Pharmatsiya* 1938;3:1-7.

Bickel apreció un importante aumento de fenilalanina en orina, por lo que diagnosticó un “síndrome de la fenilcetonuria”, era el 14 de abril de 1951²⁵, al mes de la consulta.

La señora Jones recibió con esperanza el diagnóstico, pero ésta se oscureció cuando el propio Bickel le comunica que no tiene tratamiento.

La madre de Sheila no podía entender cómo era posible diagnosticar una enfermedad y que no hubiese un tratamiento efectivo. A sus ruegos iniciales le siguió una enorme presión sobre el médico. Cada mañana esta madre le hacía frente a la entrada del hospital gimiendo, llorando e incluso golpeándolo en la cabeza, lo que provocaba una situación tan estresante que Bickel llegó a utilizar diferentes entradas del hospital para evitar estos desagradables encuentros diarios.

Finalmente, aceptando que era imposible evitar a esta tenaz mujer, intentó tratar a la niña utilizando ácido glutámico, que se empleaba entonces para incrementar el coeficiente intelectual en retrasados mentales, pero resultó un fracaso.

Tal como apuntaba Woolf en su artículo recibido para publicar el 1 de enero de 1951 era falsa la creencia de que el ácido glutámico pudiese disminuir los niveles de fenilalanina. Él sugiere que el fallo intelectual es debido a una intoxicación por el ácido fenilacético y apunta como posible tratamiento la reducción de fenilalanina: ***“Si la cantidad de fenilalanina y sus productos de degradación pueden reducirse, la función cerebral podrá resultar normal, el que esto lleve a la recuperación o no, probablemente dependerá de la duración de la exposición del cerebro a la concentración dañina de la sustancia.***

Dos posibles métodos de alcanzar esta reducción parecen merecedores de ser investigados: restringir la ingesta de fenilalanina a un mínimo básico, en momentos precoces de la vida; e incrementar la velocidad de excreción de fenilalanina, administrando una sustancia que reduzca la reabsorción tubular competitivamente”.

Bickel, junto con Evelyn Hickmans y John Gerrard, consultaron a su amigo Dr. Louis I. Woolf en el Hospital for Sick Children de Great Ormond Street en Londres². En “The PKU Paradox, pg. 39”, dicen, después de mencionar intentos de Woolf, de que los pediatras del Hospital, pusieran a la dieta que proponía, a alguno de los fenilcetonuricos que diagnosticaban, sin éxito; que “a principios de 1950, Woolf recibió la visita de Horst Bickel, un médico emigrado alemán que había pasado un tiempo en el laboratorio

de Woolf". No coincidimos en la fecha, que fue en 1951, pero no extraña el paso por el laboratorio, ya en su etapa con Fanconi había hecho trabajo de laboratorio y escribió con él artículos, en alemán, sobre PC en pediatría, y Woolf en 1951, año previo al de la concesión del Nobel a sus creadores, publica: Paper Chromatography, describiendo cómo surgió la técnica, lo que es poco conocido, y su empleo en el Hospital de Great Ormond Street ([171], difícil de conseguir). Puede que Bickel pasara antes de la consulta de 1951, por su laboratorio, o bien era a los otros dos visitantes, a los que conocía.

Woolf²⁸ les plantea la idea de utilizar una dieta pobre en fenilalanina obtenida a base de hidrolizado de caseína tratado con carbón activo que retiene los aminoácidos aromáticos. Si a ese producto se le añaden todos los aminoácidos aromáticos con la excepción de la fenilalanina se obtiene un producto digerible pobre en fenilalanina. Bickel asumió la ardua tarea de preparar esta dieta^{38 26} y reconoce que al primero que oyó hablar de la posibilidad de su preparación fue a Woolf²⁶.

El ensayo terapéutico se inicia en diciembre de 1951 (8 meses después del diagnóstico), la niña ya contaba 2 años y 2 meses²⁶. En pocos meses la mejoría clínica fue notable, aprendió a gatear, a ponerse de pie y a subirse a las sillas, llegó a interactuar con su madre, el pelo se oscureció y el eccema y el olor peculiar desaparecieron. Cuando Bickel añadió fenilalanina a la dieta, sufrió una recaída y todos los síntomas volvieron.

Woolf dice en el boletín de la Universidad, *UBC reports*²⁷: "El doctor tuvo gran coraje para darle a la niña una dieta no probada en absoluto. Yo advertí que algún aminoácido debía suministrársele en forma de alimento normal, de otra forma la niña no podría crecer. En los inicios de este tratamiento para la PKU esta advertencia no era conocida o no fue tomada en cuenta por algunos doctores y los resultados fueron desastrosos".

Sheila Jones llegó a mujer y falleció el 29 de enero de 1999 con unos 49 años de edad³⁹.

En 1951 Sidney Udenfriend y Jack R. Cooper⁴⁰ describen el sistema enzimático que convierte la fenilalanina en tirosina mediante procedimientos isotópicos y cromatográficos. El Dr. George A. Jervis⁴¹, de Nueva York, gracias a este trabajo no tuvo ningún problema en escribir en 1953 que los pacientes con fenilcetonuria presentaban ese sistema enzimático alterado.

En 1953²³ y 1954²⁴ (20 años después del primer artículo de Følling), Bickel publica los resultados del tratamiento dietético.

La correspondencia de Gerrard con Koch (parece que, distanciada de los hechos), fotografiada en el artículo: The Early History of PKU. *Int. J. Neonatal Screen.* 2020, 6(3), 59 <https://doi.org/10.3390/ijns6030059> , modifica algo lo escrito anteriormente, que está tomado de datos de Bickel. Ahí también dice que la visita a Woolf de Bickel, relativa al caso de Sheila, fue en 1952, cuando el tratamiento dietético, comenzó en diciembre de 1951, evidentemente es un error de Woolf, que repite en otras fechas. Este artículo en IJNS, es parte de un n° especial, con motivo de los 100 años, que cumplió LI WOOLF, que tuve (JRA-F) el honor de propiciar e iniciar, con el editorial: [Dr. Louis Isaac Woolf: At the Forefront of Newborn Screening and the Diet to Treat Phenylketonuria— Biography to Mark His 100th Birthday](https://doi.org/10.3390/ijns6030061) <https://doi.org/10.3390/ijns6030061> en el que se asume lo escrito por Gerrard; accesible en el enlace:

https://www.mdpi.com/journal/IJNS/special_issues/neonatal_screening

En el libro de Anne Green, **Sheila**, BREWIN BOOKS, ISBN: 978-1-85858-714-1 Páginas 24 y siguientes aparecen otros datos.

Tratamiento dietético

Con demasiada frecuencia se dice y escribe que en los primeros años cincuenta del siglo XX, Bickel formula la posibilidad de tratamiento de la fenilcetonuria, instaurando una dieta baja en fenilalanina. Esto es lo que se puede deducir de sus trabajos. Sin embargo, tal como queda demostrado la realidad no parece ser esa.

Así J. Peña⁴² (Figura 17) en una revisión realizada en Santiago de Compostela (Galicia) en 1958 dice “La teoría de que la fenilalanina (o sus derivados) ejercen una influencia perniciosa (incluso tóxica) sobre el sistema nervioso central es la que se presenta como más atrayente. A ella se adhieren muchos autores, entre ellos Bickel y posteriormente Woolf, Griffiths y Moncrief”. Más adelante dice “La aplicación de esta dieta se le ocurrió a Bickel”.

En la revisión J. Peña⁴² comenta los resultados del tratamiento dietético de “dos casos que no eran precisamente ideales” y entre otras conclusiones dice “los efectos son tanto mejores cuanto más precozmente se comienza el tratamiento”. Más adelante dice “la única garantía relativa de un tratamiento eficaz radica, hoy por hoy, en el diagnóstico precoz y en el tratamiento inmediato”. (J. Peña y posteriormente alguno de sus discípulos hicieron estancias con Charles Enrique Dent³³, natural de Burgos y de madre española).

En un trabajo consecutivo de M. Suárez y J. Peña⁴³ realizado también aquí, comienzan diciendo “Desde 1951, es sistemática entre nosotros, la práctica de la reacción de Følling^{*} a todos los niños oligofrénicos”. Describen el tratamiento de los tres casos que encontraron en 89 niños oligofrénicos (3,37%) y concluyen en “la necesidad de practicar en todos los niños con retardo en el desarrollo neuromuscular la reacción de Følling. Únicamente haciendo un diagnóstico precoz...” Antes de las publicaciones realizadas aquí, ya se había diagnosticado y descrito otro caso de fenilcetonuria en España⁴⁴, pero no consta que haya sido tratado.

^{*} Ya queda dicho que la reacción del cloruro férrico fue introducida en 1865 por Carl Gerhardt⁷. Følling efectuaba de forma sistemática esta reacción a todas las orinas⁴.

Al parecer Bickel ⁴⁵ confesó en algún momento que había tenido a Louis Woolf por un extravagante al pensar que era posible el tratamiento dietético; como seguían pensando otros al presentar sus resultados, que consideraron las conclusiones muy especulativas.

Hicieron una película, para demostrar el efecto de la dieta. Se puede ver en este enlace https://www.youtube.com/watch?v=OqZ7QHO5_hs

En una reunión en Oxford, Penrose ²⁵ se mofaba de la sugerencia de que una dieta modificada podía tener alguna influencia en la conducta de la niña. Recordemos que Penrose era una autoridad en fenilcetonuria. Este hecho contradice lo que afirman algunos autores ⁴⁶ que atribuyen a Penrose la posibilidad de ser el primero en postular un tratamiento dietético, cuando en su trabajo con Quastel ¹¹ de 1935, experimentan aportando fenilalanina y tirosina a la dieta únicamente con fines de estudio metabólico pero en ningún momento plantean la posibilidad de un tratamiento dietético*. [Penrose en los años 30 había ensayado el tratamiento con una dieta a base de fruta, azúcar, aceite de oliva y vitaminas⁴⁷. En la Reunión Anual de la American Chemical Society de 1939, Block y Jervis hablan de intentos de formular una dieta con una cantidad de fenilalanina muy pequeña y que con tal dieta se espera que el cerebro de los pacientes, con este defecto hereditario, pueda desarrollarse normalmente⁴⁸].

Aún después de probada la efectividad de la dieta, hubo quien dijo que era un placebo y que la posible mejoría se debía a la atención extraordinaria que se les prestaba a los afectados. Se indicaba entonces que el tratamiento era el suministro de suplementos de tirosina, esto al parecer recibió mucha publicidad, hasta que un paciente tratado de esta forma resultó con retraso mental⁴⁹.

Todavía en 1967 Woolf ²⁰ se ve obligado a responder a un artículo especulativo ⁵⁰ en el que se manejan los datos de un trabajo de otros autores ⁵¹ de tal forma que ponen en duda que las conclusiones a favor del tratamiento dietético sean las adecuadas y deben ser comprobadas, con un ensayo clínico.

* Bickel escribe en 1960: "La idea de tratar la fenilcetonuria con una dieta baja en fenilalanina probablemente se le ocurre a cualquiera que estudie la bioquímica de la enfermedad" [Bickel H, Grueter W. The dietary treatment of phenylketonuria – experiences during the past 9 years. In: Peter W. Bowman and Hans V. Mautner (eds.), *Mental Retardation: Proceedings of the First International Medical Conference at Portland, ME* New York: Grune & Stratton, pp.272-276, 1960]. En los 1930 esta idea no estaba libre de detractores como más tarde cuando la bioquímica de la enfermedad era mejor entendida.

En la comunicación preliminar “Influence of phenylalanine intake on Phenylketonuria” que publican en 1953 en la revista *The Lancet*, Bickel, Gerrard y Hickmans ²³ no refieren ninguna cita bibliográfica. En los agradecimientos, además de agradecer la ayuda e interés de otros tres colegas, mencionan al “Dr. L.I. Woolf el primero que dirigió nuestra atención a la técnica de eliminar la fenilalanina del hidrolizado de caseína y posteriormente prestó valiosa ayuda”.

En la publicación de 1954, de los mismos autores “The influence of Phenylalanine Intake on the Chemistry and Behaviour of a Phenylketonuric Child” ²⁴ describen con detalle el tratamiento dietético y los cambios de conducta de la paciente. En este caso citan tres trabajos de Woolf y una “Personal Communication” de 1953, cuando se refieren al efecto de sobrecarga de fenilalanina en afectados y sanos, pero siguen sin citar el trabajo de 1951¹ en el que Woolf y Vulliamy proponen el tratamiento dietético. Sí es de destacar que sugieren “si el tratamiento se inicia en la temprana infancia la mejoría puede ser espectacular”, lo dicen con referencia al cretinismo y galactosemia y añaden: “Por analogía es razonable presumir que los mejores resultados del tratamiento dietético se obtendrán también si se inicia en la infancia, particularmente en el periodo neonatal”.

Curiosamente el artículo de Gerrard “Phenylketonuria revisited” de 1994 ²⁵ tampoco lo cita, aunque termina el artículo escribiendo “Los colegas de **Louis Woolf** en Great Ormond Street, espoleados por nuestro trabajo, aceptan tratar bajo la dirección de Louis Woolf, un niño con PKU, confirmando nuestros hallazgos, Woolf se traslada a Oxford y más tarde a Vancouver para estudiar el metabolismo del cerebro. Ahora goza de un bien merecido retiro, sabiendo que **sin su intervención el tratamiento de la PKU pudiera no haber comenzado**”.

En el trabajo de 1955 ²⁸ en el que comunican los resultados del tratamiento dietético de 3 fenilcetonúricos, los primeros tratados en el Hospital for Sick Children Great Ormond Street, London, Woolf deja claro que el tratamiento dietético fue sugerido por él en 1951¹ y enseñó a Bickel como preparar la dieta, pero el mérito de la preparación fue de Bickel.

Scriver en dos artículos ^{14 15} atribuye a Woolf la idea del tratamiento dietético, citando el trabajo de 1951¹. Armstrong y Tyler⁵² en 1955 ya citaban el artículo de Woolf y Vulliamy¹ de 1951, en un trabajo en el que estudian el efecto de la restricción dietética

de fenilalanina; en esta experiencia no parten del hidrolizado de caseína, sino que emplean mezclas de aminoácidos.

Centerwall en el artículo dedicado a Følling y al descubrimiento de la fenilcetonuria, en el contexto de la Reunión a la que asistía Følling (First International Medical Conference on Mental Retardation) tiene la delicadeza de citar a Woolf, ausente, como el “British scientist” al que consultó el Dr. Hörst Bickel, presente en la Reunión, que fue el primero que preparó un alimento bajo en fenilalanina y trató a una niña con PKU ².

Tanto Bickel ²⁴ como Woolf ²⁸ en estos trabajos no plantean todavía una tría masiva, el primero dice “tales niños deben ser detectados en familias donde existe un miembro del que se sabe que tiene la enfermedad”; el segundo dice que el tratamiento debe comenzar pronto “Esto lleva a que la orina de cada bebé o joven en el cual haya ligera sospecha de retraso mental debe analizarse para el ácido fenilpirúvico”, describiendo el procedimiento y añade “En idiotas fenilcetonúricos el ensayo debe ser positivo a las tres semanas de edad como muy tarde”. Al final del trabajo insiste “dos factores sugieren que el niño debe ser tan joven como sea posible cuando se instaure la dieta baja en fenilalanina”.

En el trabajo de Woolf y col. de 1955 ²⁸ se argumenta con lo que hoy se entiende como criterio básico para establecer un programa de tría (cribado), dicen: “Los aspectos económicos de esta forma de «tratamiento», deben considerarse. Se ha estimado que la incidencia de la fenilcetonuria es alrededor de 4 por cada 100,000 habitantes. Esto da que hay alrededor de 1,600 pacientes en Inglaterra y Gales y -sin tratamiento- muchos de estos deben eventualmente ingresar en una institución, donde el coste de una semana alcanza una media de 5 libras. Los constituyentes de la dieta especial –hidrolizado de caseína, triptófano, tirosina, las tabletas de vitaminas (fabricadas en la farmacia del Hospital for Sick Children) el extracto de hígado y la colina- cuestan 10s. 9d. [10 chelines y 9 peniques] al día, a los precios presentes. Si se ponen todos los fenilcetonúricos a «tratamiento» y se organiza una forma de manufactura central de los ingredientes de la dieta, el coste debe bajar considerablemente (reducciones en los precios del hidrolizado de caseína y otros aminoácidos han disminuido el coste diario a 7s. 4d. en el momento de recibir las pruebas de este artículo). Los grados de muchos de estos pacientes pueden bajar, de modo que el ineducable resulta subnormal educable y el grupo E.S.N. puede ser aceptado en una escuela ordinaria, ahorrando el coste del

cuidado institucional. Más tarde, la sociedad puede ganar un miembro productivo. Estas consideraciones financieras, sin embargo, no debe permitirse que influyan en las decisiones sobre el tratamiento de individuos afectados. El punto más importante es que si el coste del tratamiento está justificado, este debe comenzar temprano”.

Aunque en 1956 ya se tenía claro que el tratamiento dietético debía iniciarse en los primeros días de vida con una dieta a partir de un hidrolizado de caseína. Los primeros fenilcetonúricos tratados lo eran con una dieta sólida, puesto que ya eran mayores. Sin embargo, tal como Woolf manifiesta en la entrevista del UBC report²⁷, durante el año 1956, trabajando en el Hospital for Sick Children de Londres, se enfrentó al dilema dietético con sus primeros lactantes, un par de gemelas de 17 días, hermanas de una niña fenilcetonúrica de 2 años con una grave afectación. Tras el análisis de orina, una de ellas resultó fenilcetonúrica y la otra no. Decidió tratar a ambas gemelas con una dieta pobre en fenilalanina, pero esta dieta debían suministrársela en forma líquida, con el agravante de que la leche humana tiene una proporción elevada de grasa. Para ello intentaron fórmulas “horribles”, difícilmente toleradas por los niños, a base de aceite de maíz y agentes emulsionantes.

Entonces, una dietista del mismo hospital, sugirió el empleo de nata montada (“double cream it’s called in UK”) como base grasa, haciendo con ello una leche que las niñas aceptaron de buen grado.

La hermana mayor que recibió un tratamiento tardío no pasó de un Coeficiente Intelectual (IQ) de 20 mientras que la gemela fenilcetonúrica llegó a 90 y su hermana gemela, libre de enfermedad, alcanzó un IQ de 110. Lo que dio lugar a una excelente demostración de la eficacia de su dieta⁵³.

Programas de Tría

Neonatal

También fue Woolf pionero en el planteamiento de un Programa de Detección Precoz Neonatal en 1957 ^{38 54}.

Woolf y col.³⁸ en un trabajo publicado en 1958 (recibido para publicar el 10 de julio de 1957) sobre el tratamiento dietético de 11 fenilcetonúricos, recuerdan que “Se sugirió que la deficiencia mental era debida a una intoxicación por fenilalanina o uno de sus metabolitos y puede evitarse alimentándose con una dieta baja en fenilalanina. Una forma de tal dieta económicamente practicable, basada en hidrolizado de caseína tratado con carbón, fue divisada por uno de nosotros (L. I. W.) y el primer niño alimentado con ella lo fue por Bickel, Gerrard y Hickmans²³.”

Aquí hacen la siguiente llamada a pie de página “Fue el Dr. Bickel el que cargo con la ardua tarea de preparar el hidrolizado de caseína tratado con carbón, ahora adquirible comercialmente y el primero que tuvo el valor de dárselo a una paciente fenilcetonúrica”. Al final de la discusión del trabajo ³⁸ señalan “Esto indica la necesidad de diagnosticar la fenilcetonuria e instituir el tratamiento tan pronto en la vida como sea posible. El ensayo del fenilpirúvico en la orina es extremadamente simple*, y las implicaciones de un resultado positivo son muy importantes”

En este trabajo realiza la primera recomendación para la realización de una tría masiva para esta enfermedad indicando la edad ideal para realizar la recogida de orina: “Nosotros abogamos por que la orina de cada niño se analice a la edad de 21 días...”

Y propone analizar diariamente desde el nacimiento, a los hermanos de los fenilcetonúricos “y conoceremos a que edad el nivel de fenilalanina en sangre se eleva y a qué edad el ácido fenilpirúvico aparece por primera vez en la orina de los afectados...”

* “A un espécimen de orina fresco se añade un poco de disolución de cloruro férrico al 5%. Un color verde que alcanza un máximo en unos pocos minutos y palidece tan solo lentamente, constituye un resultado positivo. La acidificación no es necesaria y puede invalidar el ensayo. El cloruro férrico puede gotearse sobre el pañal húmedo, pero es mucho menos claro que en el método del tubo de ensayo”. **Figura 1.**

THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN
GREAT ORMOND STREET, LONDON, W.C.1

URINE TEST FOR PHENYLKETONURIA

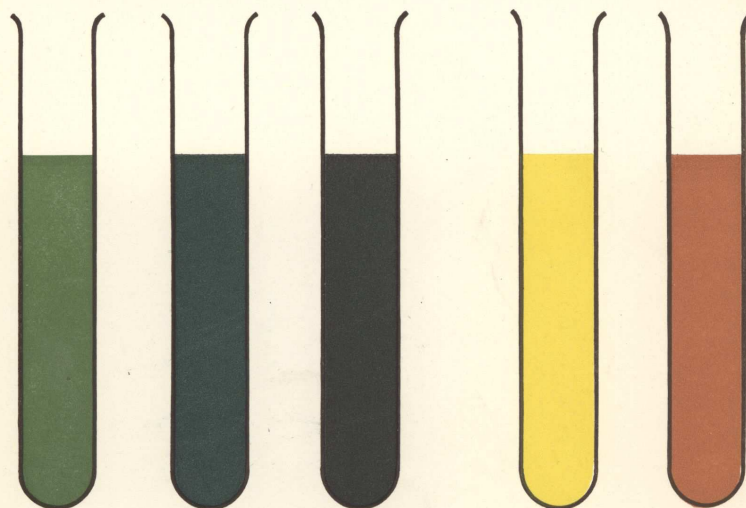
The brain disease associated with what is called "phenylpyruvic acid" in the urine can be detected by a simple test. Every child should have his urine tested at the age of 3 weeks or as soon as possible after, and again at 2 months. If the test is positive, dietary treatment can be started at once with the object of preventing the mental deterioration that is otherwise inevitable.

TEST. To the FRESH urine in test-tube, add 5 per cent ferric chloride solution drop by drop, shaking after each addition, till a colour appears or till half as much ferric chloride solution has been added as there is urine.

If POSITIVE a GREEN colour appears and darkens gradually over about five minutes. Later it fades, but some colour usually remains for half an hour or longer.

POSITIVE REACTIONS

NEGATIVE REACTIONS



It is important to add nothing except ferric chloride solution to the urine. The urine should be as fresh as possible, since stale urine often gives a false negative and a case may be missed. If collected at home, the urine must not be contaminated with faeces and is preferably collected in a bottle containing a little chlorbutol as preservative. Unless refrigerated, it should not be more than 24 hours old. It is difficult to see the green colour on a napkin, and the ferric chloride stains and rots the cloth.

314.

December, 1957

Figura 1. Hoja informativa a la que se refieren Woolf y col. en su artículo de 1958³⁸ (recibido para publicar el 10 de julio de 1957). Agradecemos al "Museum & Archives Service, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust" y a su archivero Nicholas Baldwin el que nos la facilitara y que publicamos de acuerdo a la "Open Government Licence" de "A The National Archives" del Reino Unido.

“Las autoridades sanitarias locales deben trabajar y tomar las medidas administrativas necesarias para que los visitantes sanitarios recojan y analicen la orina de cada bebé. Está siendo preparada una hoja a colores con las instrucciones del ensayo*. En este momento una Autoridad local importante ha consultado con uno de nosotros para una charla sobre el asunto a los visitantes sanitarios... en el área. En el resumen insisten “nosotros sugerimos que la orina de cada niño se ensaye con cloruro férrico a los 21 días de edad (aunque esta edad puede modificarse) e instituir el tratamiento inmediatamente si se obtiene una reacción positiva”.

El 28 de septiembre de 1957. *J.A.M.A.* publica una carta de W.R. Centerwall ⁵⁵ en la que hace difusión del proyecto del College of Medical Evangelist de Los Angeles, para detectar casos de fenilcetonuria en la temprana infancia; añadiendo una gota de cloruro férrico al 10% a un pañal húmedo, reciente. Afirman que el resultado es positivo en los niños afectados desde, aproximadamente, 4 semanas de edad, pero recomienda repetirlo en cada visita de seguimiento del niño sano, durante los primeros meses de vida. Se deciden a hacer esta propuesta, después de haber hecho el diagnóstico inicial a dos niños de 6 y 7 semanas de edad respectivamente (confirmados por otros ensayos, incluyendo niveles –concentración- de fenilalanina en sangre), antes no tenían pruebas de que el ensayo del pañal funcionara tan pronto. Acaba su carta diciendo que la prueba del pañal ya había sido sugerida por otros, si no se disponía de la orina líquida, pero que la idea del Programa de Tría (cribado), tal como la describen, quizá fuese original.

Inmediatamente (diciembre) escribe otra carta ⁵⁴ en la que comunica que el Dr. M. D. Armstrong {que junto con Tyler⁵² ya experimentara con una dieta pobre en fenilalanina}, de la Universidad de Utah (USA), enterado de su proyecto, amablemente le informa de la existencia de un programa similar en Inglaterra. Describe el programa iniciado por Woolf en 1957, con la intención de incluir a todos los bebés ingleses. Indica la existencia de un folleto ilustrado, describiendo el ensayo y su propósito y que estaba a disposición de todos los doctores y clínicas de Inglaterra en el Great Ormond

* Puede obtenerse en la Secretaría del Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London W.C. 1, precio 6d [6 peniques]. **Figura 1.**

Street Hospital. Cada madre era instruida para entregar una muestra de la orina de su bebé en la primera visita postnatal (aproximadamente un mes de edad). El ensayo se hacía adicionando un poco de cloruro férrico al 5% a la orina reciente en un tubo de ensayo. Por tanto, esta carta adelanta unos meses la existencia del folleto ilustrado a colores (a los lectores de *J.A.M.A.*) de la que luego (febrero) darían noticia Woolf y col.³⁸ en el Reino Unido. En esta carta da un protagonismo esencial a Woolf, al que cita tres veces, en un texto de 2/3 de página, refiriendo sus comunicaciones, que no tuvo con nadie más al respecto, en Reino Unido, dice que el Programa fue iniciado por Woolf ese año. En esta carta comunica que después de tres meses de operación del Programa en el sur de California, se encontró un caso de fenilcetonuria con el ensayo del pañal. Es curioso que, este documento no aparezca en PubMed, comprobado el 05/08/2020.

En 1958, Baird de Philadelphia⁵⁶ escribe que la incidencia de la fenilcetonuria es tan baja (1 en 20.000 nacidos vivos) que un ensayo de tría rápido y seguro es esencial si el diagnóstico ha de hacerse regularmente antes de desarrollar retraso mental evidente. Prepara tiras de papel impregnadas con cloruro férrico y ácido acético glacial y las deja secar. La reacción positiva se produce si la porción tratada se vuelve verde, gris o azul oscuro, a los 60 segundos de la inmersión en la orina a ensayar. A pie de página una nota indica que estas tiras mejoradas son suministradas por Ames Laboratories^{* 57 58}.

En 1959, N.K. Gibbs (Senior Medical Officer, Public Health Department. Cardiff) y L.I. Woolf ya en Oxford, dan cuenta del Programa de Detección llevado a cabo en Cardiff (Gales, UK)⁵⁹, en el periodo del 1 de marzo de 1958 a 1 de marzo de 1959. **Se puede decir que es el primer Programa Oficial, por cuanto se implica la “Autoridad Sanitaria”**. Desde diciembre de 1958, además del ensayo del cloruro férrico, utilizan el “Phenistix”, las madres llevaban en un frasco con un poco de chlorbutol como

* Ames ya preparaba reactivos en fase sólida desde 1945 en que puso en el mercado el Clinitest. En 1949 introdujo el Acetest, en 1953 el Ictiotest. En 1956 Comer presentó el Glucotest, en 1957 Free y col. el Clinistix, ambas tiras reactivas para determinar glucosa, ahora en 1958, Ames lanza el “Phenistix”^{57 58}; más tarde aparecen Albustix y Ketostix. Las tiras para constituyentes en sangre no se introducirán hasta mediados de los años sesenta⁵⁷.

conservante, un espécimen de orina a la consulta del niño sano, cuando el bebé cumplía 3 semanas o tan pronto como fuese posible. En el año nacieron en Cardiff 4.530 niños y analizaron 1.141, encontrando un caso de fenilcetonuria y 7 falsos positivos, que atribuye a la interferencia del ácido p-hidroxifenilpirúvico, la interferencia no se produce cuando se emplea “Phenistix” en lugar de cloruro férrico. La mayor dificultad era obtener la orina. Comprueban que el “Phenistix” se adapta mejor a la prueba del pañal y en general observan ventajas sobre el empleo del cloruro férrico*.

*{En un artículo de 1960 ⁶⁰ sobre los resultados en Cardiff, el grupo dirigido por Woolf se refiere a 1.267 niños de entre 3 y 8 semanas, indican que se encontraron 14 niños cuya orina da un color verde con cloruro férrico, pero no fueron fenilcetonúricos; confirman que se debe al ácido p-hidroxifenilpirúvico. En este trabajo hacen un amplio estudio de la “Tyrosyluria in Infancy”, causante de la excreción del ácido y la importante influencia de la vitamina C en su curación; el termino **tirosiluria**, lo introduce en este escrito, en los encabezados de las páginas, pero en el texto emplea la expresión **hidroxifeniluria**, ambos términos se refieren a la excreción urinaria. Hoy en día se conoce como Tirosinemia Transitoria del Recién Nacido. En una comunicación de 1965 ⁶¹ se refiere al estudio de Cardiff ⁵⁹ y al artículo anterior ⁶⁰, dice que el cromógeno en los niños falso positivos se identificó como ácido p-hidroxifenilpirúvico y que se demostró que las muestras de orina también contenían excesiva cantidad de tirosina, ácido p-hidroxifenil-láctico y ácido p-hidroxifenilacético. La excreción de tirosina y estos metabolitos en cantidades por encima de lo normal es conocida como tirosiluria (esta vez lo emplea en el texto). Comenta que obtuvieron especímenes de los 14 niños a intervalos irregulares debido a que se encontraban en sus domicilios. En algunos casos el primer espécimen – de seguimiento - fue normal, en otros, especímenes subsiguientes muestran tirosiluria, pero en un momento dado los 14 dejan de excretar las sustancias fenólicas. Uno tuvo tirosiluria a los 30 días, pero a los 33 la orina se normalizó, lo que evidencia que la tirosiluria desaparece de forma súbita. Otro niño fue tirosilúrico aún a los 68 días y a los 103 se normalizó. Los 14 niños estuvieron bien física y mentalmente durante los 12 meses de seguimiento. Se controló la ingesta proteica y algunos niños recibieron suplementos de ácido ascórbico. El trabajo anterior ⁶⁰ lleva a una serie de preguntas sin respuesta. La prevalencia de tirosiluria durante las primeras tres semanas de vida era completamente desconocida. Los datos sugerían una correlación de la tirosiluria con la prematuridad, pero se necesitaba seguir investigando. Parecía probable que las tirosilurias observadas fueran el resultado de la falta de p-hidroxifenilpiruvato hidroxilasa, pero no era cierto que en todos los casos hubiera completa ausencia del enzima o estuviera presente en cantidad reducida. Unido a esto se daba la dificultad técnica de que el cloruro férrico es sólo moderadamente sensible con el ácido parahidroxifenilpirúvico (en contraste con la alta sensibilidad con el ácido fenilpirúvico), existiendo mejores métodos para la detección de la tirosiluria. Otra dificultad técnica era que los especímenes de orina eran recogidos en Cardiff y enviados por correo a Oxford, en el camino puede producirse alguna descomposición de compuestos lábiles. Por estas razones decidieron investigar

Ya en 1958, Helen K. Berry (MA –Master en “Artes”-) y col. en Cincinnati, Ohio (USA), manejan también un reactante en fase sólida, siendo esta vez la muestra⁶². Escriben que la recogida de los especímenes de orina de los niños es siempre difícil. La orina conteniendo ácido fenilpirúvico, que se ha secado sobre un papel adsorbente, da un ensayo positivo con el reactivo cloruro férrico, incluso después de transcurridos varios meses. Idearon un método simple para la recogida de orina sobre papel. Entregaban a las madres de los recién nacidos varias piezas de papel adsorbente e instrucciones sobre cómo colocar el papel en el pañal de su bebé hasta que resultase empapado. La forma de retirar el papel, de secarlo y de enviarlo para realizar el ensayo. El ensayo lo hacen con cloruro férrico al 10%, dejando caer una gota sobre el papel. Cuando el ensayo es dudoso o positivo, se examina la presencia de ácido orto-hidroxifenilacético, que es excretado en grandes cantidades en la orina de los fenilcetonúricos y es tan característico de la enfermedad como el ácido fenilpirúvico⁶³, aunque no tan fácilmente detectado. Se analiza por cromatografía en papel de la muestra de orina impregnada en papel, tiñendo con ácido sulfanílico diazotizado y carbonato sódico; aparece una mancha naranja de ácido orto-hidroxifenilacético.

una serie de niños nacidos en una maternidad, la Nuffield Maternity Home Radcliffe Infirmary de Oxford, examinando su orina a los 5 días de vida, utilizando una técnica de cromatografía en papel para detectar sustancias fenólicas.

Analizaron 120 niños y 26 excretaban cantidades excesivas de ácidos fenólicos en la primera muestra; se recogieron muestras posteriores y se examinaron cuantitativamente por el método de Medes modificado y cualitativamente por cromatografía en papel empleando variedad de disolventes y reveladores. La cromatografía en papel la emplearon también para estimar ácidos p-hidroxifenil-láctico, p-hidroxifenilacético y p-hidroxifenilmandélico (estos tres ácidos, “ácidos fenólicos-no cetónicos”, son estimados conjuntamente por el procedimiento de Medes modificado).

En resumen, sumando a estos 26 niños los 14 encontrados en Cardiff, resulta que estudiaron 40 niños sanos que mostraban tirosiluria desde el nacimiento, durante algún tiempo. El fenómeno fue independiente de los niveles de proteína de la dieta o de la suplementación de ácido ascórbico. Parece probable que la enzima p-hidroxifenilpiruvato hidroxilasa estuviera completamente ausente del hígado de estos niños. Cuando se forma el enzima desaparece la tirosiluria, destacan que sucede de repente, a edades que van desde menos de 5 días a más de 63 días. Afirma que esta tirosiluria fue un fenómeno de inmadurez y sugiere que el gen estructural para la enzima p-hidroxifenilpiruvato hidroxilasa se activa a las, aproximadamente, 35 semanas de gestación, pero en algunos casos ocurre más tarde, ya de RN. Los

La Autoridad Sanitaria Local, en Birmingham (UK) ⁶⁴ –Senior Medical Officer for Maternity and Child Welfare for Cornwall County Council–, como otras Autoridades Sanitarias Locales, pone en marcha el Programa de Detección de Fenilcetonuria en 1959, utilizando el “Phenistix” que el visitador sanitario coloca entre el pañal doblado y aprieta con una espátula de madera 3 segundos*.

Hacen esta elección después de la experiencia de Cardiff, en la que se demostró la inconveniencia de recoger la orina líquida y porque no les convence el ensayo con cloruro férrico en disolución goteando sobre el pañal ya que argumentan “deja una mancha muy difícil de lavar”. Los intentos de escurrir orina del pañal o analizar papel de filtro presionando sobre el pañal no les resultan satisfactorios (no probaron a poner el papel sobre los genitales, sujeto por el pañal). En 1959 nacieron en Birmingham (UK) 19.353 niños y alcanzaron una cobertura del 98,8%, analizándolos a las 6 semanas de edad. Encuentran un caso de fenilcetonuria, lo que corresponde con la prevalencia al nacimiento esperada de 1 por 20.000.

niños estuvieron todos bien (en marcado contraste con los niños con tirosinosis), por lo tanto, la tirosina y sus metabolitos parecen no ser tóxicos.

En la discusión abierta que siguió a la exposición del Dr. Woolf, el Dr. Jagenburg puntualiza que hay alguna diferencia en el cuadro excretor entre los niños estudiados por el Dr. Woolf (sanos, con dieta normal) y los casos de tirosinemia (tirosinosis) estudiados por él. En el primer grupo la excreción de tirosina fue bastante baja, constituyendo menos del 5% de los fenoles totales, mientras en los pacientes con tirosinemia alrededor del 30% de los fenoles totales es tirosina. A lo que el Dr. Woolf asintió, indicando que las dos enfermedades son diferentes en esto.

Los autores del presente escrito pensamos que el daño puede manifestarse a largo plazo y de forma sutil; de hecho, en el Programa de Tría neonatal en Galicia, en estos casos como se destaca más adelante, recomendamos la revisión de la ingesta proteica y el aporte masivo de vitamina C y repetir la prueba a la semana de instaurado este tratamiento}.

* Los visitadores sanitarios fueron avisados de evitar el término “defecto mental” en sus explicaciones a los padres y tratar el ensayo como algo rutinario. Para las madres que pidan una explicación más detallada, se recomienda responder que el ensayo es para excluir la presencia de raros errores del metabolismo.

En Edimburgo (UK) la Autoridad Sanitaria ⁶⁵ (Principal Medical Officer, Public Health Department) inicia el Programa de Detección Precoz de Fenilcetonuria en 1960, en este año analizaron el 98,2% de los niños que cumplieron 6 semanas (aproximadamente 8.500 recién nacidos por año), empleando el “Phenistix” en el pañal. Todo iba bien hasta que aparece el primer falso negativo, lo que supone, dado el número de nacimientos a estudiar por año, dos años y medio de trabajo inútil.

Esto los lleva a investigar y a concluir que el ensayo no puede ser realizado por múltiples personas poco experimentadas. Por ello proponen un cambio del método de obtención y análisis de la muestra que consiste en colocar un pañuelo de papel con una hoja de plástico (polietileno) sobre los genitales del neonato antes de poner el pañal. El pañuelo, una vez empapado y siguiendo las instrucciones que se entregan a las madres, se guarda en una bolsa de plástico (polietileno) para dárselo al visitador que la llevará a analizar a un laboratorio centralizado.

Dicen: “Los ensayos deben realizarse en un punto central, tal como el Departamento de Sanidad local, por una persona experimentada y con visión normal de colores”.

Tal centralización tiene varias ventajas siempre que se asegure que el espécimen llegue al Centro en unas pocas horas. Hay una gran diferencia entre un operario experimentado, comparando los especímenes con uno conocido, que puede ser artificial u orina positiva; en un ambiente bien iluminado y un operador de campo, que ha visto uno o dos buenos resultados en condiciones de demostración; pero que debe tomar la decisión crucial con una u otra modificación del ensayo de tría en una casa con posiblemente pobre iluminación y sin un espécimen control para comparación.

Según sus cálculos, tal como lo organizaron, un visitador sanitario, necesitaría unos 200 años de trabajo para encontrar un caso, llegando a la conclusión de que los casos que no sean muy claros los perderá.

Con el pañuelo de papel pueden emplear “Phenistix”, pero encuentran buenos resultados con el cloruro férrico al 10%, aplicado con el tapón del frasco, húmedo, a modo de tampón sobre el pañuelo. Este procedimiento es un híbrido entre el de H.K. Berry en Cincinnati⁶² y el de Boyd en Birmingham⁶⁴ que recomendaba a las madres guardar el pañal en una bolsa de plástico para mantenerlo húmedo (Berry emplea el papel seco).

Este trabajo es el primero ⁶⁵ en que se argumenta a favor de un laboratorio central, aunque esto ya fuera propuesto implícitamente por H.K. Berry y col. ⁶²

La primera referencia de la realización de la ampliación de la tría de fenilcetonuria para otra patología se produce en el año 1960 cuando Centerwall y col. ⁶⁶ informan que, en Cincinnati, Ohio, los papeles impregnados de orina son también ensayados para la presencia de proteínas y galactosa. Esto es así gracias a los trabajos de H.K. Berry ⁶⁷ que describió en 1959, como preparar el reactivo “aniline-phthalate” para la detección de azúcares en la orina impregnada en papel: se aplica una gota sobre una porción del papel impregnado con la orina, se calienta 10 minutos a 90-100°C. “Reacciones positivas son las que presentan un color marrón oscuro frente a un fondo blanco; trazas de azúcares, no infrecuentes, dan un amarillo descolorido. Glucosa, galactosa, fructosa y lactosa producen colores marrones similares; pentosas dan colores rosas a rojizos; el ácido p-hidroxifenilpirúvico en orina ha dado reacciones falso-positivas”. Para la investigación de sacarosa es necesario un paso previo añadiendo una gota de ácido acético al 50% y calentar 10 minutos a 100°C para hidrolizar la sacarosa. Para investigar proteínas utiliza el indicador sal sódica de verde de bromocresol 10 mg/dL en alcohol etílico al 95%, una porción del papel con orina se sumerge en la disolución, se lava con ácido acético al 10%, si contiene proteínas da un color azul a azul-verdoso, de lo contrario resulta amarillo (ensayo de error de indicador, porque el indicador se fija a proteínas y no vira).

Contribuciones de Louis I. Woolf

En 1950 Woolf se estrena, en lo que a publicación se refiere, en el estudio del metabolismo de tirosina y fenilalanina⁶⁸, disfrutando entonces de “a research fellowship award from Imperial Chemical Industries, Ltd.” (ICI). Estudia el efecto del ácido ascórbico sobre la excreción de ácidos fenólicos, tras la administración de L-tirosina y L-fenilalanina a recién nacidos prematuros y a término*⁶⁹

Tal como ya se ha dicho, no es hasta 1951¹ cuando publica que es la fenilalanina y sus metabolitos los que producen el trastorno conocido como fenilcetonuria. Esto lo refuerza con otra publicación ese mismo año⁷⁰ sobre la “Excretion of conjugated phenylacetic acid in phenylketonuria”.

En 1952 describe un procedimiento para determinar ácido fenilpirúvico⁷¹, eliminando la interferencia de un compuesto desconocido que se produce en otros procedimientos.

En 1953 comunica en una nota corta⁷² el pretratamiento de las muestras de orina con resinas de cambio iónico antes de someterlas a cromatografía en papel para separación de azúcares. Recordemos que la cromatografía en papel fuera introducida en clínica 7 años antes por Dent³² lo que hace que los investigadores metabólicos se centren en sus resultados. Así, en 1954, con otros⁷³ relata las condiciones para fotografiar cromatogramas en papel de aminoácidos y azúcares y en 1956⁷⁴ publica un estudio sobre la excreción urinaria de aminoácidos y azúcares en el síndrome nefrótico.

* Nosotros⁶⁹ en nuestro Programa de Tría Neonatal recibimos las muestras de orina en papel, junto con la de sangre, e investigamos ácidos fenólicos en orina, tiñiendo el aminoacidograma en papel con ácido sulfanílico diazotizado (tinción de Pauli) (Figura 6). De esta forma detectamos tirosinemias del recién nacido, casi siempre transitorias. Indicamos al pediatra la administración de dosis masivas de vitamina C, la revisión de la ingesta proteica y el envío de nuevas muestras de orina y sangre en papel a la semana de instaurado el tratamiento. Como indicamos más adelante, actualmente determinamos también ácidos fenólicos y succinilacetona en orina con la MS/MS, lo que da más seguridad en la detección de tirosinemia. Hemos detectado una tirosinemia, que persistía, que no era tipo I y que posteriormente la anatomía patológica, demostró que se trataba de una hepatitis C: Las galactosemias también originan un cuadro de tirosinemia, apareciendo tirosina aumentada en sangre y los ácidos fenólicos en orina y por rebote, también aumento de fenilalanina en sangre.

Desde el punto de vista clínico, ese mismo año publica con otros un trabajo ⁷⁵ en el que se relata por primera vez la relación anormal entre el metabolismo de los aminoácidos y de la glucosa en tres miembros de una misma familia y otro caso no emparentado. “La caseína tiene un marcado efecto hipoglucémico en los tres pacientes, pero no sobre los sujetos normales, a pesar de que la elevación de aminoácidos sanguíneos fue similar en ambos grupos. El pico de aminoácidos en sangre coincide con el mínimo de concentración de azúcar en sangre.... La leucina causa una profunda disminución del azúcar en sangre en los cuatro pacientes, pero no tiene efecto comparable en los sujetos normales.... Ya que la leucina está siempre presente en la sangre, puede ser parcialmente responsable de los niveles bajos de azúcar de estos pacientes en ayunas”.

Un año después, en 1957, describe un caso de fenilcetonuria con un coeficiente intelectual (IQ) por encima de 100 y que además presenta una distrofia muscular periférica de Gower, una combinación muy rara ⁷⁶. Para aceptar que se trata de una fenilcetonuria con un bloqueo metabólico sólo parcial, propone adoptar la idea de Pauling ⁷⁷, extendida en 1956 ⁷⁸, de tal forma que el concepto de “enfermedades moleculares” referido hasta entonces a las hemoglobinopatías, abarque las enfermedades llamadas por Garrod “errores innatos del metabolismo” ⁷⁹.

También en 1957 Woolf y col. ⁸⁰ publican un ingente trabajo sobre la excreción urinaria de aminoácidos y azúcares en la primera infancia.

En 1959 se centra en otra enfermedad metabólica, la leucinosis o Maple Syrup Urine Disease (MSUD), así publica desde Londres en colaboración con un colega de Oxford el estudio de un caso de MSUD ⁸¹, en el que se propone el tratamiento dietético con “una dieta baja en valina, leucina e isoleucina”, de forma semejante “a como la dieta baja en fenilalanina produce mejoría en algunos casos de fenilcetonuria ... Sin embargo no hay forma económicamente practicable de preparar tal dieta en la cantidad necesaria para una vida ...”

Así como en el metabolismo y relación de la glucosa y la leucina publicando un caso de una hipoglucemia idiopática infantil muy severa e insensible a la leucina ⁸² y estudiando a otros cuatro pacientes en un trabajo sobre el efecto hipoglucémico de la leucina y el ácido isovalérico ⁸³.

En 1960 en Oxford, publica con otros ⁸⁴ un artículo corto sobre el mismo tema, un caso de respuesta hipoglucémica en un hombre sensible a la leucina.

En 1961 realiza un repaso de los ensayos existentes hasta aquel momento para la detección de la fenilcetonuria⁸⁵, empezando por el “Phenistix” y siguiendo por el cloruro férrico y el de la 2,4-dinitrofenilhidrazina (que necesita orina líquida). Comenta el uso del papel impregnado con orina y dejado secar ⁶², haciendo énfasis en que con este espécimen se pueden hacer numerosos ensayos para varias patologías. Un concepto, el de la ampliación, en el que incidirá de nuevo al hablar de la cromatografía, que en la actualidad tiene completa vigencia, aunque mejorado por la tecnología MS/MS: “una muestra, un análisis y múltiples diagnósticos”.

Sin embargo, Woolf pone la pega de que el análisis del papel impregnado con orina no se puede llevar a cabo en el Reino Unido debido a que no hay laboratorios preparados para recibir especímenes de 600.000 recién nacidos al año. Por el contrario, lo encuentra conveniente como forma de envío para ensayos de confirmación, si el primer ensayo parece positivo o si hay una razón especial para el mismo. Cuando se refiere a los ensayos de confirmación menciona como mejor técnica la cromatografía en papel de aminoácidos en sangre, además de la cromatografía en papel de aminoácidos en orina y la estimación cuantitativa de la concentración de fenilalanina en suero.

Al mismo tiempo amplía su campo de interés investigando en epidemiología analítica estudiando la procedencia geográfica de los ancestros de fenilcetonúricos en el Sur-Este de Inglaterra⁸⁶, encontrando mayor prevalencia en los procedentes de Irlanda y oeste de Escocia; en la discusión del estudio epidemiológico menciona los hallazgos en diferentes países, entre otros cita el estudio de J. Peña⁴² en España.

El año 1962 es un año en el que Woolf tiene una fuerte presencia por sus publicaciones en el terreno metabólico abarcando estas enfermedades desde todos los puntos de vista posibles: bioquímico, molecular, clínico, genético y epidemiológico.

Así opina en una carta en The Lancet ⁸⁷ que el pañuelo de papel cubierto de polietileno parece muy prometedor. Insiste en lo que ya había comunicado ⁵⁹, que con el uso del Phenistix no se da la interferencia con el ácido p-hidroxifenilpirúvico, que se produce con la disolución de cloruro férrico. Entre otras cosas dice que centralizar los ensayos permite más y mejores ensayos, pero a mucho mayor coste.

En esas fechas publica un extenso artículo de revisión ⁸⁸ sobre “Nutrition in relation to phenylketonuria”. Otro sobre “Hartnup Syndrome” ⁸⁹, seguido de otro muy corto sobre “Glycinuria” ⁹⁰. Un año antes, en 1961 publica una revisión sobre “Aminoaciduria” ⁹¹; describe los casos de dos hermanas fenilcetonúricas, una de ellas “ocult phenylketonuria”, con inteligencia normal (ya se habían descrito otros casos) y con hijos normales ⁹². Estas revisiones dejan claro sus amplios conocimientos y experiencia en las enfermedades metabólicas.

Junto con otros autores⁹³, publica un trabajo sobre “A Chemical Investigation of the Defects of Myelination in Phenylketonuria”. Hace una revisión ⁹⁴ sobre “Recent work on phenylketonuria and Maple Syrup Urine Disease” comparándolas en cuanto a sus efectos sobre el sistema nervioso central y a sus tratamientos; informando que una dieta baja en leucina, isoleucina y valina fue administrada a un niño al que le fue razonablemente bien. “Tal dieta es incluso más difícil de preparar que en el caso de la fenilcetonuria, pero Dent y Westall⁹⁵, por un ingenioso empleo de las resinas de cambio iónico, consiguen eliminar las leucinas y valina de un hidrolizado de proteínas”.

Escribe un capítulo del libro Phenylketonuria (editado por F.L. Lyman) sobre “Test and Reagents”⁹⁶, comienza con Qualitative Test for Phenylpyruvic Acid: Test Using Ferric Salts, test using 2,4-dinitro-phenylhydrazine; otros tests en los que incluye el ensayo en el pañal y en la orina impregnada en papel adsorbente y seca. A este último espécimen le dedica varios párrafos indicando las distintas formas de analizarlo y la posibilidad de hacerlo por personal especializado en un Laboratorio Central. Sigue con Quantitative Determination of Phenylalanine in Blood, dice “En RN fenilcetonuricos el ácido fenilpirúvico no aparece en orina hasta que la concentración de fenilalanina en sangre se ha elevado considerablemente...”; **habla de la importancia de determinar la concentración de fenilalanina en sangre, en los fenilcetonúricos tratados con una dieta baja en fenilalanina**; describe la PC; métodos microbiológicos, dedica un párrafo al de Guthrie descrito en ese momento; Enzymatic Decarboxylation; the Kapeller-Alder Reaction; snake venom L-Amino Acid Oxidase. Sigue con Quantitative Determination of Phenylpyruvic Acid in Urine. Acaba con PC of O-Hydroxyphenylacetic Acid, citado varias veces en el capítulo, al final escribe “la detección de ácido o-hidroxifenilacético, probablemente solo deba utilizarse como un ensayo de confirmación, pero también es útil en la investigación de casos conocidos de la enfermedad”.

También en 1962 escribe un muy amplio tratado sobre Galactosemia⁹⁷, después de la introducción, refiere: el fallo en el crecimiento, en la función hepática, en la función renal, los cambios en los ojos, la deficiencia mental, la hipoglucemia y las experiencias con animales. Repasa el metabolismo normal de la galactosa, la vía de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa, otras vías, la naturaleza del defecto enzimático de la galactosemia. Menciona los trabajos que se refieren a la acción de hormonas esteroideas o mentol o mentona sobre el metabolismo de la galactosa, la acción protectora de la progesterona retrasando la aparición de cataratas en animales de experimentación y los trabajos en los que se discute el mecanismo por el que la progesterona y mentol o mentona estimulan el metabolismo de la galactosa en los galactosémicos. Describe las consecuencias del defecto enzimático, la acumulación de galactosa y galactosa-1-fosfato, la inhibición de otros enzimas; la correlación con los efectos clínicos menciona entre otros el hecho de que la uridil-difosfogalactosa es el punto de partida para muchas síntesis como la de cerebrosidos y mucopolisacáridos. Relata los procedimientos diagnósticos de laboratorio, hace hincapié en que se deben usar ensayos de reductores y no ensayos específicos para glucosa, tales como “Clinistix” o “Testape”. Al hablar del contenido en sangre y orina de galactosa dice que la presencia de cantidades significativas de reductores en la orina de un recién nacido, debe siempre hacer sospechar una galactosemia, ya que es más común que la diabetes mellitus en estas edades. Describe procedimientos de cromatografía en papel, indicando que un recién nacido normal, alimentado con leche, excreta hasta 40 mg/dL de galactosa y ocasionalmente más. Describe otros métodos para identificar galactosa y entre otros menciona el hallazgo de galactosa oxidasa extraíble de *Polyporus circinatus*, lo que le lleva a pensar que se puede desarrollar un método enzimático específico para estimar galactosa en fluidos biológicos y se podrían conseguir tiras para orina específicas para galactosa.

Estudia los ensayos de tolerancia a la galactosa y sus riesgos; la determinación de galactosa-1-fosfato; los ensayos de la actividad enzimática: de consumo de uridil-difosfogalactosa y gasométricos.

Dedica un apartado al diagnóstico en el recién nacido, pormenoriza una serie de ensayos que están justificados si hay historia familiar sugestiva de galactosemia. A continuación, hace mención a la tría neonatal masiva diciendo “el problema de detectar el primer niño

afectado en una familia es más difícil, particularmente si se pretende triar una población grande”. Describe el procedimiento de H.K. Berry, que emplea un papel impregnado con la orina y seco que ya fue mencionado. Una porción del papel la ensaya con ftalato de anilina para hexosas; si el resultado es positivo otra porción es eluída y ensayada por cromatografía en papel, otras porciones del papel se utilizan para otros ensayos.

Dedica un capítulo a la genética de la galactosemia, el modo de herencia, el principio de “un gen un enzima”, la expresión del gen en el heterocigoto; los resultados de los ensayos de tolerancia a la galactosa, los ensayos de la enzima, los efectos clínicos del gen en los heterocigotos.

Un apartado lo dedica a la prevalencia de la galactosemia, diciendo que no es extremadamente rara, cita trabajos en los que se estima en 1 de 70.000 recién nacidos vivos. En un apartado se refiere a los problemas sin resolver, entre otros, cita trabajos en los que se discuten las posibles causas de las variaciones de la actividad enzimática que se solapan con las encontradas en normales, baraja 5 posibilidades, la 5ª se refiere a influencias ambientales tales como la concentración de progesterona en la sangre, que puede afectar la actividad enzimática; también menciona que debe considerarse la posibilidad de daño prenatal.

Un capítulo lo dedica al tratamiento de la galactosemia, los tipos de dieta baja en lactosa, el tratamiento de los recién nacidos, el tratamiento tardío, el tratamiento durante el embarazo; otras formas de tratamiento en las que menciona “el efecto de algunas hormonas esteroides sobre el metabolismo de la galactosa en galactosémicos, hace pensar que puede ser efectiva alguna alternativa a la dieta baja en galactosa; el mentol y la mentona tienen efecto similar”.

Los efectos de la privación de galactosa los describe en otro apartado, otro lo dedica al control del tratamiento y el último capítulo lo dedica al diagnóstico diferencial de otras condiciones que imitan a la galactosemia, intolerancia familiar a la galactosa, disfunción hepática y renal congénita. El texto contiene 176 referencias bibliográficas.

En 1963 publica otro extenso tratado, esta vez ⁹⁸ sobre el metabolismo de fenilalanina y tirosina; describe la fenilcetonuria, la fenilcetonuria con inteligencia normal, los métodos para detectarla y diagnosticarla, empleando muestras de orina y sangre, el tratamiento, etc.

Describe la “Tirosinosis” * y “Tirosiluria”, sus métodos de estudio; su relación con el ácido ascórbico, con el ácido fólico, etc. Describe la alcaptonuria, los procedimientos de laboratorio para su estudio, etc. Al albinismo le dedica el capítulo final. Contiene 420 citas bibliográficas, lo que indica un exhaustivo trabajo de revisión.

*{El término “Tirosinosis” para referirse a lo que hoy llamamos “Tirosinemia Tipo I” fue introducido por la Dra. Grace Medes (nacida el 9 de noviembre de 1881, obtuvo el doctorado en Biología y Química en 1916 ⁹⁹), en una comunicación en 1930 en Chicago, aunque su trabajo sobre el tema lo inició en 1927 ¹⁰⁰ y lo publicó en 1932 ¹⁰¹. Lo presenta como un Nuevo Error del Metabolismo de la Tirosina, diciendo que el artículo describe una adición a los pocos errores del metabolismo conocidos y que se trata de una condición descrita por primera vez, indicando que puede ser detectado siguiendo las orinas que dan un ensayo de azúcar dudosamente positivo (0,3% de azúcar con el método del ácido pícrico de Benedict). A estas orinas aplica el ensayo con ácido molíbdico del reactivo de Fiske. Que la patología es rara lo atestigua el que el Dr. Blatherwich, que estaba presente en Chicago cuando presentó algunos de estos hallazgos, siguió 14.753 de esas orinas y no encontró ningún caso, encontró una alcaptonuria.

El paciente que estudió la Dra. Medes se llamaba Max, era un ruso judío de 49 años diagnosticado el año 1927 en el Minneapolis General Hospital, de miastenia gravis; trabajaba como sastre de arreglos. Fue admitido en el University Hospital el 18 de julio de 1927, con el propósito de otra investigación¹⁰².

En el Symposium sobre Tirosinosis en Honor de la Dra. Grace Medes, celebrado los días 2 y 3 de junio de 1965 en el Dikemark Hospital de Noruega¹⁰³, en el que el Profesor Følling hizo la presentación de la Dra. Medes, ésta relata¹⁰⁴ que el trabajo comienza por accidente. Empezó haciendo una determinación simple que requiere unos pocos minutos y terminó dedicando tres años de su vida a un problema enteramente diferente, en el que permaneció.

Dice, “sí fue una suerte de accidente. No se alteren cuando tengan un accidente. Puede ser el momento de su vida. Fue trabajando con el Dr. Hilding Berglund, su jefe, que tiene su laboratorio de investigación en el Hospital de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota. Estaba interesado en los fosfatos y estábamos determinando una serie de fosfatos en orina de pacientes especiales. Por seguridad repitieron todo el método. El fosfato inorgánico de las orinas con el ácido molíbdico del reactivo da ácido fosfomolíbdico, el cual, en presencia de un agente reductor añadido, vira a un color azul-verdoso profundo. El color puede estimarse cuantitativamente y expresarlo en términos de cantidad de fosfato presente. A pesar del esfuerzo, en la fila de viales había uno que viraba a azul-verde oscuro, antes de añadir el reductor”. Era la muestra de Max, que por este pequeño accidente se hizo famoso. Por descontado, no tenían idea de lo que sucedía, ella había aprendido que cualquier buena chica al principio de su carrera, corría a contar a su jefe lo que sucedía. Él inmediatamente dijo que lo hecho era correcto y que esto era importante porque Fiske, que desarrollara el método para el fosfato, afirmaba que, “...nada debe interferir en cualquier orina con este ensayo. Puede emplearse con cualquier suerte de pacientes para determinar fosfato”. Pero aquí en la primera posición de los viales, había uno conteniendo algo que se

En 1964 publica un trabajo recibido para su publicación en septiembre de 1962 ¹⁰⁵, en el que describe y estudia un método enzimático para determinar fenilalanina y tirosina en suero, plasma u orina, es una modificación del de La Du y Michael.

En 1966 publica un estudio ¹⁰⁶ sobre la reabsorción renal de glucosa y la genética de la glucosuria renal. También este año publica un artículo ¹⁰⁷ sobre “tirosinosis” en el que da cuenta del tratamiento dietético, bajo en fenilalanina y tirosina, que se probó por otros en 1964 y que fue instaurado en varios pacientes en 1965 y 1966. Tal dieta ha sido preparada de forma experimental por una firma. Indica que para que esta dieta sea efectiva, presumiblemente debe instaurarse muy pronto —el daño irreversible del hígado parece ocurrir en unas pocas semanas o a veces incluso días después del nacimiento—.

En 1967 publica un estudio ¹⁰⁸ sobre la genética de la fenilcetonuria; estudia la respuesta a una inyección intravenosa de fenilalanina y sugiere la existencia de un tercer alelo en el locus de la fenilcetonuria. Ya dijimos que, en este año, se vio obligado a escribir una carta²⁰ defendiendo el tratamiento dietético de la fenilcetonuria. En enero de este año publica con B.L. Goodwin una carta en The Lancet sobre el efecto del tratamiento dietético de la fenilcetonuria en la frecuencia del gen mutado, después de hacer cálculos matemáticos, la termina diciendo “el tratamiento no debe causar la elevación de la frecuencia del gen, al menos en el próximo milenio”. ¹⁰⁹

comportaba de forma diferente de los demás. El Dr. Berglund, que fue un gran bioquímico y también doctor en medicina, dijo, “consume el resto de su vida si es necesario averiguando que es lo que hay en el vial que puede que no esté presente nunca más. A veces se llega a conocer el asunto y descubrimos que es. Si lo alcanza puede ser todo en su vida”.

De modo que empieza a ensayar para buscar que había en la disolución. Justo porque era un tiempo propicio para ella y también porque acababa de hacer un curso de análisis orgánico; enseguida tuvo pistas de lo que allí había. Lo precipitó y cristalizó. Por supuesto tuvo contratiempos, pero tuvo la buena suerte de trabajar en una comunidad de admirables químicos que fueron generosos con el tiempo y consejos.

Fue el Dr. E.C. Kendall de la Clínica Mayo, quien descubrió tirosina y no fue tan solo extraordinariamente competente, sino que fue también conocedor del conjunto de la historia del descubrimiento. Durante la ausencia por un año del Dr. Berglund como visitador en China, fue su consejero oficial. Había otros muchos químicos destacados que entre otras cosas le facilitaron acceso las 24 horas a una importante biblioteca. Eran una familia y todos compartían generosamente con todos

Escribe otra carta ¹¹⁰ contestando a un escrito en el que se manifiesta lo inadecuado del “Phenistix” en la detección de la fenilcetonuria, refiriéndose al capítulo de ensayos y reactivos, que escribió en el libro editado por Lyman en 1962, sobre Fenilcetonuria. Indica que el conocimiento de los errores innatos del metabolismo y de la fenilcetonuria en particular ha avanzado rápidamente y que el contenido del libro, en gran parte, puede considerarse caducado. Escribió su sección sobre ensayos y detección en 1961, cuando

cualquier cosa. Comprueba que no queda nada del compuesto después de la precipitación y que no está presente otro derivado. Comienza a experimentar sobre la composición y derivatización del compuesto. Unos pocos ensayos demuestran que era un derivado de tirosina, que ha perdido su grupo amino y lo sustituye un grupo ceto: **ácido para-hidroxifenilpirúvico**.

A continuación, relata los estudios que realizó para averiguar la etiología del síndrome de tirosinosis. Dice que afortunadamente Minnesota tiene una gran biblioteca y encontró un ejemplar del famoso libro del gran Garrod “Errores Innatos del Metabolismo” de 1909, que le dio pistas para continuar el estudio.

Dice que la larga sucesión de procedimientos simples, junto con su continua alegría y disposición aparentemente feliz, hace que el problema de Max parezca cautivadoramente simple.

Es de destacar un párrafo de la discusión de su artículo de 1932 ¹⁰¹, en el apartado (d) dice que el paso de oxidación de fenilalanina es una cuestión sin resolver, aunque se ha acumulado evidencia de que al menos una ruta pasa a través de tirosina. Cita un trabajo a favor de esta hipótesis y otro en que no fue posible confirmar los hallazgos del anterior. En las experiencias con su paciente, el aumento tanto de la capacidad reductora de la orina como de sustancias que dan la reacción de Millon, después de la administración de fenilalanina fue clarísima, aunque no tan rápidamente o tan marcada como después de la ingestión de tirosina. Esta evidencia soporta con gran fundamento la teoría de que la fenilalanina se convierte al menos parcialmente en tirosina.

Pensemos que aún faltaban dos años para que Følling (presente en el Symposium en 1965) describiera lo que hoy conocemos como fenilcetonuria.

En la discusión general del Symposium, en la página 125 de los proceedings el Dr. Gjessing piensa que el caso de Max puede ser secundario a alguna otra intoxicación u otra influencia sobre él, ya que era bastante mayor y ha sobrevivido a esta condición, manteniendo la excreción elevada de ácido pirúvico.

En la exposición de las conclusiones finales hechas por Woolf¹¹¹ se hace la pregunta ¿el caso original tratado por la Dra. Medes de tirosinosis, tenía esta enfermedad? Debo decir que a primera vista parece muy improbable, pero no estoy seguro. Si hay mucha variabilidad en el paso del tiempo sobre la enfermedad y la severidad de los síntomas de un paciente a otro, ¿es concebible que alguno esté completamente libre de síntomas al menos 47 años? Para mí es completamente concebible que este paciente tenga el mismo bloqueo primario que todos los otros, pero por suerte, por casualidad, por alguna

el Phenistix y ensayos similares que utilizan sales férricas, eran las únicas técnicas posibles en uso en aquel tiempo. Más tarde Guthrie publica su método y añadió un párrafo sobre él antes de que el libro fuera impreso. “En 1963 comienzo a conocer casos trágicos de fenilcetonuria indetectada por el ensayo con Phenistix en el periodo neonatal. Parece que los ensayos de campo como el Phenistix deben ser reemplazados por métodos en los que un espécimen de sangre u orina sea enviado a un Laboratorio Central para analizar con técnicas más sofisticadas... Ocho técnicas de laboratorio diferentes están actualmente en uso: el método de Guthrie empleando sangre, la cromatografía de orina para el ácido o-hidroxifenilacético, la espectrofluorometría de la sangre, el método de Guthrie empleando orina y la cromatografía de aminoácidos por

peculiaridad del metabolismo, escapa a las peores consecuencias clínicas. Es posible que cientos de personas estén paseando hoy alrededor de nosotros con esta enfermedad exactamente, que son completamente sanos (¿Qué es, exactamente esta enfermedad, genética y bioquímicamente?); de igual forma que descubrimos gente con inteligencia normal, sin ningún desarreglo biológico, que sin embargo está falta de fenilalaninahidroxilasa y excreta ácido fenilpirúvico. De modo que concedámonos decir que el caso de la Dra. Medes no es necesariamente único y diferente de los otros, es posible que entre en el mismo grupo. Y pienso que es un grupo; pienso que por el momento al menos, no intentemos en absoluto subdividirlo en aquellos con un bloqueo completo y aquellos con un bloqueo parcial. Además de llegar a la conclusión de que no saben nada acerca de la etiología; es un misterio. Ven claro que el tratamiento dietético es eficaz. Sobre la nomenclatura, dice que es intelectualmente muy satisfactorio que uno pueda dar a una condición un nombre que inmediatamente exprese la causa primaria de tal condición. Dice que está muy feliz de ver el nombre que él le puso “disfunción hepatorenal congénita”, silenciosamente enterrado, esto fue un nombre provisional, cuando conocíamos incluso menos de esta enfermedad. De modo que ahora estamos con tirosiluria, tirosinemia y tirosinosis. Tirosiluria podemos despedirla de una vez porque describe un hecho experimental. Además, se ha utilizado para hallazgos experimentales, cuando se administra a sujetos, grandes cantidades de tirosina. De modo que tirosiluria es meramente un hallazgo igual que raquitismo o glucosuria, no puede utilizarse como nombre de una enfermedad.

De modo que nos quedamos con tirosinemia y tirosinosis. Puede ser feliz cualquiera. Prefiero el termino tirosinosis. Fue después de todo, el nombre empleado por la Dra. Medes para referir el caso descrito en 1934 {esto es lo que pone en los proceedings, realmente fue en 1932} y por lo que conocemos del caso y de los otros que hemos discutido, no podemos decir positivamente que son enfermedades diferentes.

Los autores de este escrito hacemos constar que en el mismo año del Symposium 1965, Gentz, Jagenburg y Zetterström, los dos primeros participantes en el Simposium, publican un extenso trabajo que titulan Tirosinemia¹¹², algunos habían dicho que tirosinosis indicaba acúmulo de tirosina en los tejidos, que no es el caso y el termino que prevaleció es tirosinemia}.

los métodos de Berry, Efron, Scriver o Mellon. Todos estos métodos excepto la espectrofluorometría, tienen la gran ventaja de que analizan para otros errores innatos del metabolismo, al tiempo que para la fenilcetonuria {los de Guthrie necesitan una alícuota de muestra para cada enfermedad}. Dos métodos, el de Guthrie empleando sangre y la cromatografía de orina, están siendo ahora utilizados lo bastante ampliamente y a escala suficientemente grande, para saber que reúnen los criterios de un ensayo adecuado... Alrededor de 25.000 recién nacidos, tienen su orina examinada aquí, empleando cromatografía. La ventaja de este método es que la misma madre puede recoger un espécimen de orina de su bebé en papel y enviarla por correo”.

Después de esta carta y en el mismo 1967 se publican los Proceedings of the Washington Conference on Phenylketonuria, 1966 ²¹ que cita dos veces en la carta. La intervención de Woolf en esta Conferencia comienza diciendo “En 1956 quedaba claro que la efectividad del tratamiento de la fenilcetonuria con una dieta baja en fenilalanina dependía de lo temprano de su comienzo en la vida”. Describe los inicios de los Programas de Tría Neonatal en Gran Bretaña, que ya comentamos en este escrito. Informa que “en mayo de 1962, de las 145 autoridades sanitarias locales en Inglaterra y Gales, 131 estaban operando un programa de tría masivo para fenilcetonuria y 5 planeaban activamente tal programa. En junio de 1963, la orina de 2.400.000 recién nacidos había sido analizada empleando el Phenistix y se habían descubierto 104 casos de fenilcetonuria, lo bastante pronto para maximizar la efectividad del tratamiento”.

En julio de 1965 Woolf ya se había convertido en entusiasta de la muestra de orina en papel según H.K. Berry ⁶² y del laboratorio centralizado, para hacer la cromatografía en papel del ácido o-hidroxifenilacético con un procedimiento similar al de H.K. Berry, con el fin de poder detectar las “fenilcetonurias ocultas”, que excretan el ácido fenilpirúvico en el límite de detección del Phenistix. Destaca que esto tiene la ventaja de que la orina impregnada en papel puede utilizarse para otros ensayos de tría de otros errores innatos del metabolismo, lo que ya había manifestado en otras ocasiones ^{84 86} y que antes de que él lo propusiera, ya se había ampliado el programa en Cincinnati, Ohio (USA), incluyendo la proteinuria y galactosuria ⁶⁵. Woolf lo amplía más, añadiendo la glucosuria y cistinuria/homocistinuria. Aquí en Santiago de Compostela, mantenemos estos ensayos desde 1978 en que empezamos la Tría Neonatal. En el caso de los ensayos de galactosa y glucosa en los que Woolf emplea reacciones enzimáticas, nos

vimos obligados a cambiar de metodología, por dejarse de comercializar por aquellas fechas los reactivos necesarios (galactosa oxidasa y glucosa oxidasa) –más adelante, páginas 122-124, 143 y 174-180, volveremos sobre el asunto-. Empleamos un ensayo de reductores¹¹³ basado en la reducción del vanadio V a vanadio IV en ácido sulfúrico concentrado y el consiguiente viraje colorimétrico del amarillo al azul y que desarrollamos aquí porque ninguna de las adaptaciones a la muestra impregnada en papel de otros ensayos nos convencía (Figuras 12, 13, 14 y 15). Las muestras positivas por este método son analizadas en cromatografía en capa fina^{114 115 116 117} y de tratarse de galactosuria, se confirma y tipifica la galactosemia^{116 118} mediante otra cromatografía en capa fina, pero de la muestra de sangre. Hay confusión en el extranjero sobre la detección de galactosemia en el Reino de España, hicimos (JRA-F) por correo-e., la siguiente corrección:

Dear Dr. Gerard Loeber,

in the **ISNS 9th International Symposium, The Hague, The Netherlands, September 11-14, 2016**

I would like to tell you that in an intervention of yours, he indicated on a map of Europe that the detection of galactosemia was carried out all over Spain, when the reality is that it is only done in Galicia, Works done in Spain, that question their realization:

-García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Briones Godino P, Ruíz Pons M, Vitoria Miñana I, Cuéllar Pompa L, Serrano Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de evaluación de Tecnologías Sanitarias.

-Varela-Lema L, Paz-Valiñas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Vizoso Villares R, López-García M. Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2016;**39**:633-649

The last one is made by officials of health administration of Galicia, without assistance activity; with absolute ignorance of the doctors who work or worked in the laboratory or of the neonatologists and pediatricians, who deal with the cases detected; who knew the publication by me, that I am retired.

Su respuesta:

Thanks for your correction on the screening for galactosemia in my presentation, very helpful!

En noviembre de 2016, Welling y col. publican una International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>, que es fraudulenta, por cuanto dice que se refiere al diagnóstico y la primera recomendación se dedica a la confirmación diagnóstica, ignorando la TN en la totalidad del texto, volvemos sobre el asunto en la página 179.

El ensayo de proteínas, no lo hacemos siguiendo el procedimiento de Berry⁶⁷ sino que lo seguimos realizando tal como Woolf lo describe, aunque con menos muestra (discos de 6 mm de diámetro en lugar de tiras de 6x30 mm). Woolf utiliza también un ensayo de “error de indicador” pero no emplea el verde de bromocresol⁶⁷ sino el éster etílico de la tetrabromofenoltaleína y en lugar de emplear ácido acético al 10% emplea tampón

cítrico-citrato a pH 3,7 [ver FEIGL, Spot Tests in Organic Analysis Seven Edition Completely Revised and Enlarged, 1966, pp 370-372. ISBN 0-444-40209-8]. El ensayo de cistina/homocistina (test de Brand) lo realizamos igual que lo hizo Woolf ²¹. La cromatografía en papel del ácido o-hidroxifenilacético, nunca la hicimos porque empezamos ya recibiendo simultáneamente la muestra de sangre con la que empleamos otros procedimientos de cromatografía en papel y capa fina de aminoácidos en sangre y orina ⁶⁹ (Figuras 2, 3, 4, 5 y 11). Esta apuesta por la muestra de orina en fase sólida (**especimen de Berry-Woolf**), ampliando por segunda vez el Programa, inicia lo que podríamos considerar el primer Programa de Tría Urinaria de Metabolopatías. En los comentarios finales de la intervención ²¹ hace un repaso de la utilización de los ensayos de inhibición bacteriana (BIA) de Guthrie, tanto de la orina como de la sangre en papel en Gran Bretaña y refiere un estudio comparativo de estos métodos, el suyo de cromatografía en papel del ácido o-hidroxifenilacético en orina y el Phenistix. En el estudio de hermanos de fenilcetonúricos, en aquel momento, los tres primeros métodos dieron resultados similares. Menciona el ensayo de Guthrie cuando discute la mejor edad para la tría, pero no parece estar en su ánimo introducir la muestra de sangre.

Cuando ya estaba trabajando en Vancouver, Woolf ve publicada en 1968 una revisión realizada en Oxford¹¹⁹ sobre “Mass Screening of the Newborn of Metabolic Disease”, su título ya nos indica que no se refiere en exclusiva a la fenilcetonuria, sigue haciendo apología de la muestra de orina impregnada en papel y seca, pero ya menciona repetidamente la muestra de sangre obtenida por punción del talón del recién nacido, impregnada en papel y los métodos aplicables a esta muestra. Entre otras cosas dice: “es universalmente aceptado que los análisis deben realizarse en laboratorios centralizados; solo de esta manera pueden reducirse los costes de funcionamiento y adquirir experiencia para hacer los análisis más fiables. La provisión de un laboratorio que cubra 50.000 a 100.000 nacimientos al año, parece lo más cercano a lo ideal, aunque también entran factores geográficos”. Más adelante escribe “La fenilcetonuria es solamente uno entre una serie de errores innatos del metabolismo, que pueden tratarse con una dieta apropiada desde la temprana infancia, previniendo consecuencias clínicas horribles. Es un accidente de la historia que la fenilcetonuria haya recibido mucha atención y otras condiciones hayan sido largamente olvidadas. Es posible con poco coste adicional, ensayar para otras condiciones, los especímenes de sangre u orina recogidos para tría de

fenilcetonuria. Los varios métodos cromatográficos son particularmente apropiados para esto. El ensayo de orina empleado en Oxford debe detectar tirosinosis, histidinemia, homocistinuria, cistinuria, galactosemia y disfunción tubular renal, al tiempo que la fenilcetonuria ...; la técnica de cromatografía de sangre, debe detectar leucinosis (MSUD), homocistinuria, hiperglicinemia, hiperprolinemia, hidroxiprolinemia y algo menos fiablemente tirosinosis e histidinemia”.

Nosotros ⁶⁹ empleamos métodos cromatográficos desde el inicio del programa en 1978, los métodos de cromatografía en papel de las muestras de sangre y orina (Figuras 3, 6 y 7) en papel, fueron los ideados por Maya ¹²⁰ en Barcelona. Los métodos que recomienda Woolf y los que nosotros empleamos son del tipo de los que hoy se llaman “multiplexed”, la cromatografía planar lo es y si se realizan tinciones secuenciales (Figuras 6 y 7), se multiplica la capacidad de “multiplexado”, nosotros desarrollamos técnicas de cromatografía en papel a presión ^{121 122} y aplicado el procesado digital de imágenes a estos cromatogramas ¹²³ lo que mejora la resolución, disminuye el tiempo de análisis y automatiza la interpretación (Figura 3). De forma paradójica el principal defecto de los métodos de cromatografía planar es el precio (son tan baratos que pierden importancia comercial y no prestigian). Es frecuente que cuando se habla de métodos “multiplexed” se ignore la cromatografía.

Aún en Oxford en 1968 ve la luz un artículo sobre “A third Allele at the Phenylalanine-Hydroxylase locus in Mild Phenylketonuria (Hyperphenylalaninemia)” ¹²⁴ en el que estudia dos casos de hiperfenilalaninemia (o -mild- PKU benigna) y también hace mención a “atypical phenylketonuria”, emplea el test de tolerancia a la fenilalanina y comenta los hallazgos de otros al medir actividades enzimáticas en biopsias hepáticas que encuentran variación de actividad en diferentes fenilcetonúricos.

En 1968 Woolf participó en el Simposio de la Sociedad de Nutrición ¹²⁵ con una comunicación en la que hace un repaso de la Galactosemia, Fenilcetonuria y Homocistinuria, en el que cita 58 referencias bibliográficas de las que 9 son propias.

También publica una nota corta ¹²⁶, entre otras dedicadas a los Laboratorios y a la Tría, en la que repasa el porqué de los Programas de Tría Neonatal y los procedimientos de análisis empleados en distintos laboratorios. Le sigue a la suya una nota sobre Economic Aspects of Screening Programmes, de Mr. G. Teeling-Smith from the office of Health Economics, London.

Domiciliado ya en Vancouver, sale a la luz ese mismo año un trabajo realizado en Oxford, junto con colegas que trabajan en Londres, que se repartieron por Seattle, Bethesda y uno continuó en Oxford ¹²⁷ sobre un caso de «Iminoglycinuria A “Harmless” Inborn Error of Metabolism?». Este paciente era ciego y sordo, producto de un embarazo con altísimo grado de consanguinidad y podría sufrir coincidentemente tres anormalidades autosómicas recesivas (degeneración tapetorretinal de Leber, sordera perceptiva de la niñez e iminoglicinuria). En el mes de abril de 1968, junto con N.G. Kennaway envía desde Oxford un trabajo ¹²⁸ sobre bazo y lípidos en la enfermedad de Gaucher, en donde emplean técnicas cromatográficas para purificar los lípidos y métodos colorimétricos con antrona y orcinol para estimar glucosa y galactosa separadamente en glicolípidos. Este trabajo se publicó cuando ya estaba en Vancouver y su colega en Portland.

En 1970 publica una carta con Hsia, Dobson y Koch en The Lancet ¹²⁹, sobre la relación de sexos en la fenilcetonuria, a raíz de una reunión que tuvo lugar el 25 y 26 de junio de ese mismo año en Los Ángeles, para discutir las implicaciones de estos hallazgos sobre los programas de screening para la fenilcetonuria. Parece que hay un exceso de hombres en varios estudios, aunque sin significado estadístico. Hace una serie de comentarios hoy superados y termina indicando que los proceedings de la conferencia serán publicados próximamente. Estos los firman los mismos autores ¹³⁰ en el estudio colaborativo sobre el que se discute, encuentran una proporción 2:1 entre hombres y mujeres, consideran que se pudieron incluir en el grupo de los hombres casos de hiperfenilalaninemia* o que exista una ligera variación en cómo los sexos metabolizan la fenilalanina y que no tienen una conclusión definitiva.

Además de estos informes, Woolf comienza el trabajo en Vancouver, examinando y mejorando la metodología de investigación de la bioquímica de la fenilalanina en situaciones normal y patológica, iniciándolo con una cuidadosa reevaluación del modelo animal. Varios autores habían informado que el ratón homocigoto para el alelo “dilute

* En el registro de casos de fenilcetonuria en España hasta 1987, en el que participó uno de nosotros (JRA-F), se tuvo especial cuidado en excluir las “hiperfenilalaninemias no fenilcetonuria”, lo que está mal reflejado en la tabla de la Web de AECNE www.aecne.es/pdf/datos2007.pdf consultada el 1-1-2009 {ver referencia 197}

lethal” (d1) [una alteración asociada con el color pálido (“dilute”) de su piel y degeneración neurológica, que lleva a la muerte a las 3 o 4 semanas de vida], tiene actividad fenilalanina hidroxilasa hepática baja, concentraciones elevadas de fenilalanina en suero y/o valores alterados de la Km de la fenilalanina hidroxilasa para el cofactor no natural, 2-amino-4-hidroxi-6,7-dimetiltetrahydropteridina (DMPH4); el cofactor natural, tetrahydrobiopterina, no estaba disponible en aquel tiempo. Previamente Woolf había sido, incapaz de corroborar la elevación de fenilalanina en suero⁹⁶ y ahora informa del fracaso en la detección de cualquiera de las alteraciones supuestamente atribuidas al modelo de ratón d1/d1 de PKU y otras hiperfenilalaninemias, atribuyendo las observaciones de esos autores a la malnutrición derivada de las alteraciones neurológicas¹³¹. Alteraciones en el contenido de mielina cerebral en estos ratones fueron vistas similarmente como efectos de la malnutrición, ya que la mielinización es lenta, pero no se encontraron signos de desmielinización¹³².

También en 1971 publica junto con otros¹³³ The Inactivation of Phenylalanine Hydroxylase by 2-Amino-4-hydroxy-6,7-dimethyltetrahydropteridine and the Aerobic Oxidation of the Latter. The effects of catalase, dithiothreitol and reduce nicotinamide-adenine dinucleotide. A este artículo le sigue otro¹³⁴ sobre the non-enzymatic hydroxylation of phenylalanine to tyrosine by 2-amino-4-hydroxy-6,7-dimethyl-5,6,8-tetrahydropteridine, en el que dice que la fenilalanina es convertida en tirosina por incubación al aire con 6,7-dimetiltetrahydropterin que es el cofactor para la hidroxilación enzimática; lo que puede causar inexactitudes serias en los ensayos de fenilalanina hidroxilasa. La reacción no enzimática no es específica para L-fenilalanina puesto que se forman m-tirosina, o-tirosina y dihidroxifenilalaninas, además de p-tirosina. Describen su separación cromatográfica. La catalasa impide la hidroxilación no enzimática. Los compuestos tiol en bajas concentraciones estimulan la reacción, pero en altas concentraciones son inhibidores. El Fe⁺² y los agentes acomplejantes de metales tienen pequeño efecto estimulador. Discuten los mecanismos de la reacción no enzimática y su posible relación con la hidroxilación enzimática de fenilalanina. Sugieren que la fenilalanina es atacada por un peróxido del cofactor.

En el mismo año 1971 edita junto con H. Bickel y F.P. Hudson el libro “Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism”¹³⁵. Basado en el “Heidelberg symposium of June 1969”. Comienza con un relato de primera mano

de A. Følling ¹³⁶ sobre la detección original de la fenilcetonuria. Termina el relato alertando sobre un problema incipiente, la fenilcetonuria materna. Woolf escribe el capítulo “Genetics of phenylalaninemia” ¹³⁷ y en el apartado “Population Genetics” indica que la alta prevalencia en algunos lugares puede explicarse únicamente por un polimorfismo equilibrado; ya que el homocigoto es incapaz de reproducirse, el heterocigoto debe tener o haber tenido alguna ventaja genética, en el medio geográfico o étnico en el que ocurre tal alta frecuencia. La naturaleza de la ventaja del heterocigoto es desconocida, pero posiblemente puede consistir en que el heterocigoto sea menos susceptible a un factor ambiental adverso que el homocigoto normal (wild type). Si esto fuera así, un cambio en el ambiente, por ejemplo, mejor higiene o nutrición, puede eliminar la ventaja del heterocigoto y el número de generaciones requeridas para doblar la frecuencia del gen debe alcanzar valores muy altos. Termina el capítulo diciendo que el gen de la hiperfenilalaninemia benigna (mild) no debe producir ventaja apreciable al heterocigoto.

En 1974 firma con Savio L.C. Woo y S.S. Gillan ¹³⁸ un trabajo en el que aíslan y estudian las propiedades de la fenilalanina hidroxilasa del hígado humano. La fenilalanina hidroxilasa fue preparada a partir de hígado fetal y purificada 800 veces; pareciendo esencialmente pura. La fenilalanina hidroxilasa activa, del hígado humano, se confirmó que es una proteína simple de peso molecular aproximadamente 108.000, pero la omisión de un paso de filtración preliminar resulta en la conversión a una segunda proteína enzimáticamente activa de peso molecular 250.000. El hígado del adulto humano y del recién nacido a término también contiene fenilalanina hidroxilasa simple de los mismos peso molecular y parámetros cinéticos, que los del enzima fetal. La fenilalanina hidroxilasa fetal, de recién nacido y adulto son probablemente idénticas. Los valores de Km para fenilalanina y el cofactor fueron respectivamente un cuarto y el doble de los encontrados en fenilalanina hidroxilasa de hígado de rata. Lo mismo que la enzima de rata, la fenilalanina hidroxilasa humana actúa también sobre fluorofenilalanina, la cual a altas concentraciones es inhibidor, y p-clorofenilalanina actúa como inhibidor compitiendo con fenilalanina. Los agentes quelantes del hierro y cobre inhiben la fenilalanina hidroxilasa humana. Los reactivos que enlazan el tiol inhiben la enzima, pero como en el enzima de rata, la fenilalanina estabiliza la enzima humana y ofrece alguna protección frente a estos inhibidores. Se piensa que aislar la

enzima normal, debe ayudar a futuros estudios de la fenilcetonuria. Inmediatamente antes en el mismo número ¹³⁹, los mismos autores hacen lo mismo en el hígado de rata.

Sin embargo, no es hasta 1984, diez años después de aislarse e iniciarse el estudio de la enzima, cuando Savio L.C. Woo¹⁴⁰ (uno de los autores de los dos artículos anteriores) localiza el gen causante de la fenilcetonuria en el cromosoma 12, asignando el locus de la fenilalanina hidroxilasa a la región q22-q24.1.

También en 1974 participa en el trabajo ¹⁴¹ Arterial Plasma Amino Acids in Patients Receiving an Elemental Diet.

En 1975 escribe con otros ¹⁴² sobre la naturaleza de la ventaja de las madres heterocigotas y de la fenilcetonuria como un polimorfismo equilibrado; hace un estudio con las historias clínicas de madres de fenilcetonúricos y de controles en el oeste de Escocia e Irlanda, donde la prevalencia al nacimiento es aproximadamente 1:5,000. Desde el año 1963 al 1973 encuentra que, aunque no hay diferencias significativas entre el grupo de heterocigotas PKU y el grupo control en el número de embarazos por familia, la proporción de embarazos que resultan en nacidos vivos fue mayor, significativamente, en el grupo de heterocigotas. Esta diferencia puede relacionarse con una significativa menor pérdida del feto durante el primer y segundo trimestre, la proporción de abortos espontáneos en el grupo de heterocigotas PKU es la mitad, aproximadamente, que, en los controles, la frecuencia del gen corresponde, solo a un 1,4%, inexplicablemente, en relación a la ventaja del heterocigoto, estas proporciones pueden cambiar cuando el número de familias heterocigotas estudiadas sea mayor. La posesión por la madre, de un único alelo del gen para la fenilcetonuria, aparentemente ejerce un efecto protector, frente a un agente, posiblemente ambiental, causante de muerte fetal ... De sus resultados, la heterocigotidad de la madre aparentemente protege al feto no solamente durante decenas de generaciones, necesarias para alcanzar el nivel de frecuencia presente, sino también en el periodo 1949-1972, cuando no hay hambre ni deficiencia proteica generalizada, en Irlanda o el oeste de Escocia; por lo tanto, no puede ser el hambre el azar frente al cual la fenilalanina parece proteger al feto. En cualquier caso, hambre repetida y malnutrición proteica crónica están extendidas, para dar cuenta de regiones geográficas bien definidas de alta frecuencia del gen de la fenilcetonuria.

En 1976 sigue con el estudio de la causa de la alta prevalencia al nacimiento de fenilcetonuria en Irlanda y oeste de Escocia ¹⁴³, planteándose lo que ya dijo ¹⁴² que alguna ventaja del heterocigoto equilibra la desventaja del homocigoto, como la única explicación que queda de la alta frecuencia del gen de la PKU. Este planteamiento está en desacuerdo con otros hallazgos de otros autores que cita y con el trabajo que sigue ¹⁴⁴ que textualmente dice: “Es posible, por ejemplo, que la madre que es heterocigota para fenilcetonuria, pueda suministrar un ambiente intrauterino desfavorable para su hijo”.

En ese año también publica un trabajo ¹⁴⁵ en el que separa fracciones de fenilalanina hidroxilasa, determina sus actividades y propiedades, partiendo de hígados de rata y humanos.

Siguiendo en 1976, publica ²² “the dietary treatment of inborn errors of metabolism”, haciendo un repaso de las metabolopatías congénitas que son tratadas con una dieta o un suplemento vitamínico; comienza con la galactosemia, sigue con la fenilcetonuria a la que dedica el mayor espacio; a la leucinosi le dedica dos párrafos; menciona la valinemia, acidemia isovalérica, beta-metilcrotonilglicinuria, acidemia propiónica (un tipo de hiperglicinemia cetósica relacionado con la isoleucina), hiperprolinemia, citrulinemia D y L, acidemias metilmalónicas, hiperglicinemia no-cetósica, aciduria argininosuccínica, hiperamonemia tipos I y II, hiperargininemia, homocistinuria, histidinemia, cistinosis, hiperlisinemia, sacaropinuria y ornitinemia. No hace mención a las tirosinosis o tirosinemias de las que sí se ocupó de su tratamiento dietético en 1966¹⁰⁹. Habla del empleo de vitaminas a dosis farmacológicas en la deficiencia de glutamato decarboxilasa (piridoxina), en aciduria xanturémica y alrededor del 50% de casos de homocistinuria y biotina en tiglicinuria y en una forma de acidemia propiónica. Habla del metabolismo de la vitamina B₁₂ y del ácido fólico, a lo que dedica dos párrafos. Menciona los problemas familiares, sociales y psicológicos de las dietas especiales. Termina con el tratamiento de nuevo de galactosemias, fenilcetonurias y de la fenilcetonuria materna.

También en 1976 participa en un estudio sobre un caso de leucodistrofia de Krabbe sin células globoides¹⁴⁶.

En el mismo año publica con otros un trabajo ¹⁴⁷ sobre los niveles arteriales de aminoácidos plasmáticos en pacientes con grandes fracturas.

En 1978 vuelve sobre el asunto de la alta frecuencia (prevalencia) de fenilcetonuria en Irlanda y el oeste de Escocia ¹⁴⁸, en donde sigue defendiendo la tesis de la ventaja de las madres heterocigotas, frente a un factor externo, sobre las madres normales, en lo que se refiere a obtener descendencia.

Participa en un trabajo ¹⁴⁹ sobre aminoácidos en plasma arterial en pacientes con quemaduras severas.

En 1979 publica un editorial sobre fenilcetonuria y sus variantes ¹⁵⁰ comentando las experiencias de suprimir la dieta al cabo de unos años, mencionando la posibilidad de que el daño a un cerebro maduro produzca un espectro de signos y síntomas diferente al del recién nacido y que hay que buscar indicadores sensibles a una intoxicación tardía por fenilalanina. Refiere los casos de “Atypical PKU” con concentraciones de fenilalanina en sangre por debajo de los “Typical patients with PKU”, aunque considerablemente superiores a los normales. Estos casos fueron llamados hyperphenylalaninemia variants or hyper-phe. Indica que en las hiperfenilalaninemias la actividad fenilalaninahidroxilasa en el hígado es apreciable, aunque menos que en el normal. “El rango de los hallazgos de laboratorio va desde casi normal a los de la PKU típica, sin discontinuidades...”. “Como apunta el Dr. Parker, cuando uno clasifica un niño como teniendo PKU o como hiper-phe, es con criterio arbitrario y cerca de donde se sitúa el corte (Borderline) no debe implicar ninguna diferencia en el tratamiento”.

Repasa los estudios sobre fenilalanina hidroxilasa desde 1957 en que fue identificada [WALLACE HW, MOLDAVE K, MEISTER A. Studies on conversión of phenylalanine to tyrosine in phenylpyruvic oligophrenia. *Proc Soc Exp Biol Med* **94**(4):632-633. 1957], [MITOMA C, AULD RM, UDENFRIEND S. On the nature of enzymatic defect in phenylpyruvic oligophrenia. *Proc Soc Exp Biol Med* **94**(4):634-635. 1957] {como queda dicho fue aislada, con su participación, en 1974¹³⁸}. Aprovecha el editorial para rebatir al Dr. **Bessman** que desde siempre ha sido crítico con el tratamiento dietético de la fenilcetonuria y con la hipótesis de la intoxicación sobre la que se basa el tratamiento. Rebate su hipótesis alternativa, según la cual la falta de tirosina en el feto sería la causa del déficit mental. El hecho de que los niños tratados sean mentalmente normales echa por tierra tal planteamiento {es oponerse a lo evidente}. Hace varios razonamientos más para contradecirlo y termina diciendo que la hipótesis alternativa de **Bessman** puede ser correcta para otras aminoacidopatías y que cada patología debe ser investigada separadamente.

También en 1979 publica un capítulo en una monografía dedicado a “Hereditary Tubular Disorders”¹⁵¹, trata de una serie de patologías genéticas benignas: glucosurias tipos A y B, las iminoglicinurias, así como hiperdibásicoaminoacidurias y cistinurias del síndrome de Hartnup y otras no descritas en humanos. Indica que el paso renal de los aminoácidos ha sido menos estudiado que el de la glucosa y que mucho del conocimiento de la reabsorción de aminoácidos en el sistema renal deriva del estudio de las aminoacidurias renales hereditarias, a pesar de su rareza. Trata de la fosfaturia y del raquitismo hipofosfatémico. Se refiere al síndrome de Fanconi, cuando trata de defectos tubulares renales múltiples, que puede ser consecuencia de una intoxicación por ejemplo con metales pesados, puede ser secundario a un error innato del metabolismo que lleva a la acumulación de metabolitos tóxicos, por ejemplo, en cistinosis, intolerancia a la fructosa, una galactosemia o puede aparentemente ser causado por la acción primaria de un gen, por ejemplo, en fosfo-gluco-aminoaciduria. En muchos de sus marcadores bioquímicos cualitativos estas condiciones se parecen unas a otras tanto que hace difícil el diagnóstico diferencial, a menos que se realice un ensayo para una anormalidad del metabolismo de la fructosa o se presente la acumulación de cistina en una glándula linfática, la conjuntiva o la córnea. Cuantitativamente sin embargo el grado de disfunción tubular es mayor en cistinosis que en fosfoglucoaminoaciduria y la enfermedad resultante es correspondientemente más severa. Indica que muchos aspectos de la función tubular renal están bajo control hormonal cuando se refiere a respuesta anormal tubular renal a hormonas. Repasa la diabetes insípida nefrogénica, menciona la osteodistrofia hereditaria de Albright, pseudohipoaldosteronismo y síndrome de Bartter.

También en 1979 escribe una carta ¹⁵² en la que disiente sobre las consecuencias de interrumpir la dieta baja en fenilalanina entre los 5 y 10 años de edad; el daño cerebral será distinto al que se produce de recién nacido, se trata de una situación que probablemente no existe en la naturaleza. Indica que otros daños cerebrales crónicos o tardíos pueden servir de modelos, cita varios y señala que producen cambios en la personalidad, en la conducta, en el afecto y en las relaciones interpersonales. Los pacientes previamente bien ajustados pueden resultar melancólicos, displicentes, distraídos y desinteresados por su trabajo. Cambios en su conducta, tienden a hacerlos menos aceptables socialmente; pueden hacerse irritables, etc. Relaciona una serie de estudios psicológicos y psiquiátricos que deben hacerse *{recordemos que ejerce 16 años como profesor de psiquiatría en la UBC, en esta 3ª edición nos aclaró que su posición*

en psiquiatría, es meramente por razones administrativas/ y no basarse únicamente en los IQ test, que es lo habitual y pueden producir una falsa sensación de seguridad.

En 1982 publica un método para la estimación de alfacetoácidos ramificados en sangre por cromatografía de gases¹⁵³.

En 1986 vuelve sobre la ventaja de la heterocigota de fenilcetonuria,¹⁵⁴ planteando que ochratoxin A, una micotoxina, un N-acil derivado de fenilalanina, actúa compitiendo con fenilalanina por la fenilalanina-tRNA-sintetasa, entonces se produce una síntesis de proteína imperfecta: Dosis de fenilalanina suficientes para elevar la concentración de fenilalanina en sangre reducen o revierten la toxicidad de ochratoxin A. El clima de Irlanda y oeste de Escocia, propicia el crecimiento de hongos productores de la toxina, en los alimentos y junto con las hambrunas que padecieron durante siglos, lleva a que las madres portadoras de fenilcetonuria, que tienen ligeramente más elevado su nivel de fenilalanina, protegieran sus fetos, frente a la toxina y tuvieran menos abortos que las normales y, por tanto, aumentara la prevalencia de fenilcetonuria en estas poblaciones y sus descendientes.

En 1990 junto con otros, publica un artículo¹⁵⁵ en el que estudia los pesos de los neonatos PKU, sus hermanos y controles, en el que desmonta la “justification hypothesis” otras veces llamada “hipótesis alternativa” de **Bessman**, que propone que, dado que la madre es heterocigota obligada, con capacidad disminuida para convertir fenilalanina en tirosina, el feto PKU homocigoto sufre una deficiencia de tirosina intraútero y esto afecta al desarrollo cerebral. De acuerdo con esa hipótesis un feto heterocigoto en una madre heterocigota, también debe sufrir una privación de tirosina, aunque en menos extensión que el homocigoto. Menciona una serie de evidencias que van en contra de esa hipótesis, entre ellas el efecto de la dieta baja en fenilalanina en los PKU y la concentración de tirosina en la sangre de cordón umbilical de los PKU, que no difiere significativamente de los normales. Los recién nacidos PKU no pueden hidroxilar la fenilalanina para formar tirosina y por lo tanto los niños PKU no pueden sintetizar más proteínas a menos que se nutra de una fuente externa de tirosina (la tirosina es un aminoácido esencial para los homocigotos PKU). La privación parcial de tirosina intraútero debe resultar en una síntesis reducida de proteínas por el feto, llevando a una velocidad de crecimiento reducida desde la concepción. Si hay una reducción significativa de tirosina, el recién nacido PKU debería tener un peso al

nacimiento marcadamente inferior; por lo tanto, los pesos de los recién nacidos PKU y los de sus hermanos, constituyen un ensayo directo de esa hipótesis. Mencionan estudios previos sobre este asunto en los que no encuentran diferencias significativas entre PKU y sus hermanos no afectados ni con recién nacidos control de Irlanda y oeste de Escocia. Tienen en cuenta una serie de variables llegando a la conclusión de que los resultados del estudio no soportan la teoría de que los neonatos PKU hayan sufrido retraso prenatal en el crecimiento por privación de tirosina, a pesar de que la muestra fue étnicamente homogénea y el análisis estadístico, comparado con el de otros autores, incrementa la capacidad para detectar cualquier diferencia que pueda existir, por lo tanto, sus resultados no soportan la hipótesis de **Bessman**.

Parece increíble que en 1990 todavía fuese necesario realizar este trabajo para desmontar tal hipótesis.

En 1994 vuelve otra vez, sobre el asunto de que las madres heterocigotas protegen el feto frente a un azar ambiental en Irlanda y oeste de Escocia¹⁵⁶, lo relaciona con la alta prevalencia al nacimiento de la fenilcetonuria en Turquía, la más alta encontrada en cualquier país, 1 de cada 4,370 nacidos vivos. Los autores que dan este dato lo atribuyen a la alta consanguinidad que se da en Turquía; según cálculos de algunos autores, la frecuencia del gen de la PKU es inferior a la encontrada en Irlanda y oeste de Escocia y la consanguinidad en estos últimos lugares puede despreciarse, pero es más alta que la registrada en algunos otros países. “La alta incidencia de PKU en Turquía debe ser mayoritariamente (alrededor del 51%) explicada por la alta frecuencia del gen en la población, así como por la consanguinidad de los padres (que alcanza alrededor del 49% de la incidencia). Sería interesante saber de qué es protegido el feto en Turquía”.

En 1995 escribe una carta ¹⁵⁷ relativa a los pesos de los neonatos PKU, junto con el primer autor del trabajo que sobre el tema de los pesos de los neonatos publicaron en 1990 ¹⁵⁵ en la que dicen que sus resultados coinciden con los de otro trabajo sobre el mismo tema en Alemania, publicado en 1994. Terminan la carta diciendo: “Parece que la reducción en el peso al nacimiento es un reflejo del genotipo materno que afecta al ambiente intrauterino y es un efecto previamente desconocido del gen de la fenilcetonuria en dosis simple” (esto contradice lo publicado en 1990). En 1997 los mismos autores ¹⁵⁸ escriben otra carta sobre el mismo asunto, esta vez para rebatir un

trabajo que no encuentra diferencias en el peso al nacer de los PKU y los normales (lo mismo que habían encontrado ellos en 1990). Este es el último escrito firmado por Louis I. Woolf del que tenemos conocimiento. Además escribe el prefacio del libro sobre Robert Guthrie, publicado en 1997, ya repetidamente citado en este escrito ^{45 49}.

Sabemos que sigue siendo socio de la SSIEM, porque figura inscrito en el anuario de 2018, página 151, donde consta su dirección postal en Vancouver, British Columbia, teléfono, Fax y correo-e.. Además de los citados, Woolf publicó otros trabajos que hemos localizado ^{159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170} y probablemente alguno más que no encontramos.

En octubre de 2016, introdujo en ResearchGate el artículo: Woolf LI. 1963. Paper chromatography and its paediatric application. *Ann Clin Biochem* 2(6):126-128.

Volviendo a los comienzos de su carrera, en 1951 escribe un artículo sobre cromatografía en papel¹⁷¹ en el que hace un repaso histórico de la técnica, describe los procedimientos que emplea en Great Ormund Street para aminoácidos y azúcares. Relata el empleo en el estudio de fenilcetonuria, cistinuria, cistinosis-Síndrome de Fanconi, disfunción hepática, glucosuria, galactosuria y otras condiciones (enfermedad de Wilson, pentosuria esencial, distrofia muscular...). En este trabajo da cuenta de su experiencia de 1948, junto con J.P. Berry (no confundir con Helen K. Berry), en la preparación de la fase móvil, para separar aminoácidos. Cuando describe el empleo de la PC, en el estudio de la gastroenteritis, menciona repetidas veces el hidrolizado de caseína, que se administra como medida terapéutica; cromatografiando la sangre y la orina, para estudio de aminoácidos; los cuadros de aminoacidemia y aminoaciduria, se van normalizando, conforme progresa la mejoría; en niños sanos la ingesta del hidrolizado, no muestra incremento de la excreción de aminoácidos, que sí aparece cuando sufren gastroenteritis, lo cual evidencia alteración de la función hepática. En 1949¹⁷² ya emplea la cromatografía en papel, para estudiar ergotioneína en orina, que no encuentra en las orinas normales.

El Programa Español de Tría Neonatal

En el curso académico 1966-67 el Prof. Dr. D. Federico Mayor Zaragoza (Figura 17) cuando realizaba una estancia en Oxford con el Prof. Dr. Hans Krebs ¹⁷³ ¹⁷⁴ se encuentra con Louis I. Woolf que como queda dicho, en junio de 1965 ya tenía a punto su “Programa de Tría Urinaria de Metabolopatías”. La idea entusiasmó al Prof. F. Mayor Zaragoza que la expuso en cuanto llegó a España. Le oímos decir en una ocasión ¹⁷⁵ que en la entonces Dirección General de Sanidad, le habían dicho que lo que proponía era “medicina de lujo”, el Dr. García Orcoyen, estaba al frente de la Dirección General de Sanidad, era ginecólogo y parece que las últimas palabras de Mayor, le impresionaron, cuando dijo que “aunque suceda en un niño cada 10.000, por ejemplo, a la familia que le toca y al niño que le toca es el 100%. O sea que, precisamente porque son situaciones irreversibles, aquí no caben porcentajes, señor director general”. Cuando se marchaba le dijo que lo revisaría y que haría esfuerzos. Saliendo, el que había estado en la conversación, el secretario técnico de la Dirección General de Sanidad, que después fue presidente de la Cruz Roja Internacional y de la Media Luna Roja, Enrique de la Mata Gorostizábal, le dijo que empezaran ya en Granada y cómo hacerlo [tomado de una conferencia¹⁷⁶]. F. Mayor decía entonces: “Debemos contribuir a que el nacimiento constituya también desde el punto de vista médico y de atención social, un acontecimiento al menos tan importante como la muerte”, seguía “tenemos que hacer frente a las necesidades que producen sufrimiento sean de la índole que sean”*. En octubre de 2006 ¹⁶⁵ el Prof. F. Mayor Zaragoza, relataba como empezó su interés por la bioquímica del cerebro y la relevancia de su terapia, después de visitar un Centro para niños con retraso mental, recién licenciado, del que salió impresionado y pensando que se podría evitar. Cuando realizó su tesis doctoral en el 56-58 se interesó por el metabolismo del cerebro y llegó a interesarse por el metabolismo del cerebro alrededor del nacimiento, lo que constituyó la bioquímica perinatal.

* Estas últimas líneas están tomadas de la intervención de la Prof. Dra. Magdalena Ugarte en el Homenaje al Prof. Dr. D. Federico Mayor Zaragoza en su 70 cumpleaños ¹⁷⁴.

En 1959 conoció al Prof. Hans Krebs y le habló del ácido γ -aminobutírico, que solo existe en el cerebro, el tema interesó a Krebs y a los pocos días estaba F. Mayor Zaragoza en Oxford. Más tarde siendo ya catedrático en Granada, a través de dos profesores de Oxford, Wilianson y Blacko, conoció al Prof. Woolf (estaba entonces en el mencionado año sabático); en una carta que le escribió el 28 de noviembre de 1967, le dice “las pruebas que estoy haciendo ahora en orina de los recién nacidos tienen inconvenientes ... “, más tarde Mayor, recibe una carta especialmente interesante de Woolf donde le dice: “Estoy de acuerdo con usted, en que sería muy apropiado poner a punto un servicio de tría neonatal en España, particularmente si esa tría no se confina a la fenilketonuria y se abre también a otros errores congénitos del metabolismo”, Mayor dice que la ayuda que recibió de Woolf a través del Departamento de Oxford fue especialmente importante en aquellos principios.

Mayor Zaragoza consiguió en 1968, siendo catedrático de bioquímica y rector de la Universidad de Granada, poner en marcha el primer Programa español de Tría Neonatal en esa ciudad. Asimismo, hizo lo propio con el Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares (CIAMYC) en los locales de la entonces Jefatura Provincial de Sanidad en Granada. A la inauguración asistió el Dr. García Orcoyen, máxima autoridad Sanitaria en España.

De manera independiente y desconocedor de la iniciativa de F. Mayor, el Dr. Juan Sabater Tobella (Figura 17) se interesó por el mismo tema en Barcelona. Él relata ¹⁷⁷ que en 1968 pronunció una conferencia sobre “Errores Congénitos del Metabolismo y Retraso Mental”. Entre los asistentes se encontraba D. Jesús Raventós, padre de una minusválida psíquica que había creado con sus propios recursos el primer centro de atención a deficientes mentales de Cataluña, porque creía que la asistencia colectiva era lo mejor para el tratamiento de su hija, en unos tiempos en que los padres “escondían” a los hijos con deficiencias. Este hombre muy influyente, se entusiasmó con la idea y propició que la Fundación Juan March y la Diputación de Barcelona la hicieran suya. Acordaron dotar un centro dedicado a estos temas en el recinto de la Maternidad Provincial de Barcelona. El Dr. Sabater fue contratado por la Diputación y empezó a poner a punto las técnicas de tría de fenilketonuria, galactosemia y otras analizando a los recién nacidos de la maternidad provincial. El Dr. Sabater visitó, haciendo estancias de varios meses, a la Dra. Mary Efron, que falleció casi coincidiendo con su estancia y a

la Dra. Vivian Shih, que la siguió en la dirección del Centro de Metaboloftías del Children's Hospital en Boston que en 1968 tenían ya una experiencia de 450.000 recién nacidos analizados. También visitó al Dr. Charles Scriver en el Laboratorio del Children's Hospital en Montreal, que tutelaba el programa de detección precoz del Estado – Provincia - de Quebec. Con estas experiencias, presenta un proyecto y la Diputación de Barcelona construye un edificio para el Laboratorio y la Fundación Juan March cubre el coste de toda la instrumentación científica y técnica. El nuevo Centro se llamó “Instituto Provincial de Química Clínica”, con tres Departamentos: “Metabolismo de aminoácidos y azúcares”, “Mucopolisacaridosis y neuropilidosis” y “Citogenética”. A mediados de 1969 empezó a funcionar el nuevo “Instituto Provincial de Bioquímica Clínica-Fundación Juan March” que fue inaugurado oficialmente el 7 de febrero de 1970 por la, entonces princesa, S.A.R. D^a. Sofía. Años después de común acuerdo, perdió el nombre de la Fundación.

El escrito que nos envió el Dr. Sabater continúa “No se puede describir con palabras la ilusión y entusiasmo de todos los integrantes de aquel equipo. El responsable técnico directo del programa fue el Dr. Antonio Maya (Figura 18) con la colaboración de la Dra. María Puliol, quienes de forma constante y eficaz han sido un ejemplo de tenacidad y vocación por el tema...”

A raíz de la divulgación en la prensa de la creación de este Instituto, el Presidente de la Diputación recibió una carta de felicitación del Rector de la Universidad de Granada indicando que tenía interés en contactar con el Dr. Sabater, diciéndoles que ellos también trabajaban en el mismo tema. Así se conocieron Sabater y Mayor que entonces era el Rector de la Universidad de Granada (según nos escribe el Dr. Sabater, “mientras hacía antesala en el despacho del rector –entonces los rectores solían ser de más de cincuenta años- apareció una persona joven, muy afable, tuteándome y hablándome en catalán y que catalogué como ‘el secretario del rector’, pues no era el Prof. Dr. Federico Mayor Zaragoza, rector y mucho más”, respondiendo y continuando en catalán, según le oímos decir en una ocasión). Desde entonces ambos grupos desarrollaron una buena y amistosa colaboración científica.

Cromatografía

España puede considerarse excepcional en la introducción de los Programas de Tría Neonatal ya que en Granada no se empleó el método de Guthrie. En Barcelona el Programa en sus inicios y hasta 1982 sólo cubría la provincia de Barcelona, a partir de esa fecha se extendió a toda Cataluña. Desde un principio realizó la cromatografía en papel de aminoácidos en la muestra de orina, que había conocido en Boston el Dr. Sabater. Se utilizó hasta 1974 el test de Guthrie para detección de fenilcetonuria; la muestra de orina se recogía a los 29 días de vida ¹²⁰. A partir de 1974 se analizaron simultáneamente por cromatografía en papel la sangre y la orina, con los procedimientos desarrollados por el Dr. Maya (los métodos microbiológicos se consideraron más engorrosos y menos informativos).

El procedimiento de cromatografía en papel de aminoácidos en sangre, es una modificación del de ML Efron, D Young, HW Moser y RA MacCready, de 1964 [A Simple Chromatographic Screening Test for the Detection of Disorders of Amino Acid Metabolism. *The New England Journal of Medicine* 1964; **270**(26):1378-1383], que emplea papel cromatográfico Whatman 3MM de 63x30 cm para cromatografía ascendente, ella -Efron- en un intento de obviar la necesidad del empleo del autoclave para precipitar ¿proteínas? (el autoclave también lo empleaba Guthrie para evitar interferencias microbianas positivas, en su método de inhibición bacteriana -BIA-, produciendo falsos positivos; la cromatografía en papel, no tiene la interferencia negativa de los antibióticos, que sí tiene el BIA, el tratamiento con antibióticos es algo prácticamente sistemático en los RN ingresados y el contenido de ellos en sus muestras, impide el halo de crecimiento en los positivos, originando falsos negativos; en cromatografía en papel los antibióticos producen interferencias positivas, sobre todo en las muestras de orina, dando manchas características en los cromatogramas de aminoácidos, que se distinguen claramente de las de los patológicos), probó precipitantes tales como ácidos pícrico, perclórico y tricloracético, en los que sumergir las muestras antes de cromatografiarlas y otro medio -saponina {es conocido que produce hemolisis, no que fije proteínas o pigmentos}- ninguno de ellos previene la traza de ¿proteínas? en el cromatograma y como obtuvo cromatogramas muy satisfactorios después del autoclavado, no hizo más intentos para encontrar un sustituto (empleaba discos de 4.7 mm -1/16 de pulgada- de diámetro, igual que Guthrie). Maya incrustó discos de 6 mm de diámetro con la sangre, con su centro a 2 cm del borde del papel cromatográfico y lo sumergió (0.5 a 1 cm) en isopropanol:agua (7:3) hasta que este alcanza 5 cm, contados desde el borde del papel, lo retira del eluyente, lo deja secar y con unas pinzas elimina los discos; los aminoácidos han pasado al papel

cromatográfico y las ¿proteínas precipitadas? en el disco ya no pueden interferir en la carrera cromatográfica, cuando por descuido quedó un disco sin eliminar, la traza producida tapa completamente la carrera de aminoácidos, lo que quiere decir, que las ¿proteínas o pigmentos? no quedaron fijadas al disco -lo que si sucede con el autoclavado, sí quedaron en el disco y los aminoácidos fueron eluidos del disco al papel cromatográfico-; emplea la misma fase móvil que Efron, que ella tomó de Culley WJ, Mertz ET, Luce MW, Calandro JM y Jolly DH. Paper chromatographic estimation of phenylalanine and tyrosine using finger-tip blood: its application to phenylketonuria. *Clin Chem* 1962;8:266-269. (En este trabajo emplean suero sin desproteinizar, depositándolo de 5 en 5 µL, no pueden emplear plasma, por dar lugar a una traza que tapa los aminoácidos, lo que indica, que no son las proteínas, lo que interfiere en el revelado de aminoácidos, sino los componentes de la sangre, que permanecen en el plasma y como vimos, son fijados en el autoclavado y en la elución con isopropanol:agua, que no los eluye -pero tampoco los fija-, esto explica porque los intentos de Efron, precipitando proteínas, no tuvieron éxito -con esos componentes-), esa fase móvil es: n-butanol:ácido acético:agua (12:3:5) y desarrolla 17 cm (Efron desarrollaba 28 cm), durante la noche; en el caso de la orina, se introduce el papel con las muestras, en la fase móvil, sin elución previa; con este procedimiento nosotros no encontramos el problema de los falsos negativos para fenilketonuria, que encontró Efron, tomando las muestras entre el 5º y 8º día de vida ⁶⁹ e incluso detectamos fenilketonurias con tomas más precoces. Con los papeles cromatográficos forma cilindros concéntricos, con largos de papel de 70, 60, 50, 40 y 30 cm, cortados de rollos de 19 cm de alto y 100 m de largo, separando los centros de los discos de muestra 2 cm, en un tanque cilíndrico, en el que se cromatografían simultáneamente 100 muestras y los correspondientes patrones (Figuras 2, 3, 4 y 5).

Llamamos metodología “abierta”, a la que empleábamos y empleamos, porque se trata de algo así, como abrir la ventana y ver quien pasa, si son los habituales no habrá sorpresa; si se trata de alguien que no lo es, pero ya nos fue presentado, debemos identificarlo (como la fenilalanina) si es un extraño que no nos fue presentado debemos ser curiosos para identificarlo (como pasó con el ácido homogentísico de la alcaptonuria, en la tinción secuencial con el Pauli, de la cromatografía de orina en papel, de aminoácidos teñidos con ninhidrina, que dio una mancha singular –figura 7-, no descrita anteriormente, que concluimos que era el tal ácido). No se trata de la que algunos critican cuando dicen “perpetúan el modelo de tria neonatal, un ensayo, una enfermedad” [Marsden D, Levy H. Newborn Screening of Lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2010;56(7):1071-1079], hasta que llegó la MS/MS, “lo bueno” eran procedimientos analíticos que detectaran de manera unívoca una sola enfermedad. En general se ignoraba la cromatografía planar, que es lo que hoy se conoce como un método “MULTIPLEX”.

Figuras

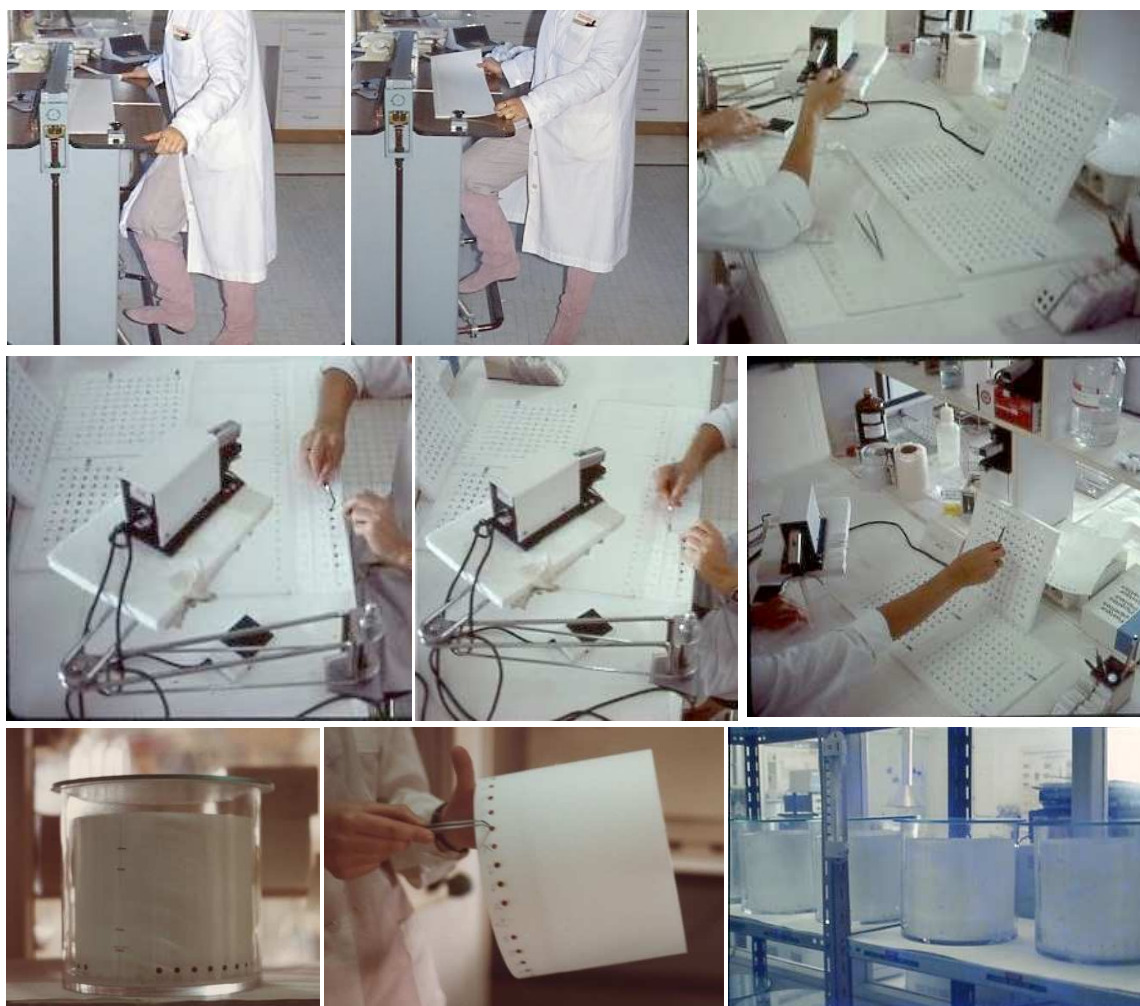


Figura 2. Los papeles cromatográficos, Schleicher and Schüll 3469 (inicialmente utilizamos el Whatman 3MM, pero este da muchos mejores resultados, relatamos como llegamos a él, en la dedicatoria, página 227) los perforamos de tres en tres, uno para aminoácidos en sangre, otro para aminoácidos en orina y el último para ácidos orgánicos en orina; para lo que empleamos un troquelador (perforador) adquirido en una empresa que fabrica material para artes gráficas (M.A.G. P-70, Maquinaria Auxiliar Gráfica, S.L. C/Ángel Guimerá, 6. E-08512 Sant Hipòlit de Voltregà, Barcelona); al fabricante le indicamos que el peine lo construyera con 33 troqueles de 6 mm de diámetro, separados sus centros 20 mm y con los centros de los troqueles extremos a 3 cm de su final, la longitud total del peine es de 70 cm; el centro de las perforaciones está a 20 mm del borde del papel, para lo que se coloca un tope ad hoc, en el que apoya el borde del papel, la maniobra de perforación se ejecuta accionando con el pie la barra inferior que se ve en la imagen; como ya se dice en el texto, los papeles de 19 cm de alto en rollos de 100 m, se cortan de longitudes de 70, 60, 50, 40 y 30 cm, para formar cilindros concéntricos, lo que permite analizar en cada tanque cilíndrico (Afora 5889/CR7/6 y 5889/CR7/7, cubeta y tapa, Barcelona. Comprobando su horizontalidad, con un nivel sobre la tapa) 100 muestras y patrones para referencia; los cilindros se grapan con grapadora tipo tenaza (Petrus 222), sin que se superpongan los bordes del papel, que deben quedar a aproximadamente 1 mm. Los discos de 6 mm de diámetro, de muestra en papel secante aprobado para este fin (inicialmente se empleó Whatman 3MM, después Schleicher and Schüll 2992 o 903, más recientemente empleamos MUNKTELL TFN, alemán), obtenidos con troqueladores fabricados para nosotros, la mayor parte diseñados por nosotros, alguno con troqueles de 3 y 6 mm de diámetro en el mismo instrumento y también con troqueles de 3, 4, 5 y 6 mm de diámetro, en el mismo instrumento, fabricados en Santiago de Compostela (en colaboración con el químico e inventor Carlos R. Baltar ya desaparecido y TROMOSA, posteriormente en GYCSA e INTELISIS, el de la imagen es de ATOM). Los discos (alícuotas) de muestra, se incrustan en las perforaciones de los papeles cromatográficos (deposición en fase sólida) empleando pinzas acodadas de las que utilizan los odontólogos, usando la parte posterior a modo de apisonadora para que los discos penetren el agujero y se nivelan con el papel cromatográfico; los que contienen la sangre se introducen en un tanque con 200 mL de isopropanol:agua (7:3) y se deja que ascienda 5 cm, contados desde el borde inferior, 3 cm desde la línea de aplicación, se retiran del tanque, se cuelgan a secar en vitrina de gases, sin deshacer los cilindros y se le retiran los discos con las pinzas. Se introducen en los tanques con 200 mL de n-butanol:ácido acético:agua (12:3:5) y se dejan desarrollar durante la noche. Los papeles con las muestras de orina, no necesitan elución previa, por no contener pigmentos y proteínas que interfieran, desarrollándose directamente en la misma fase móvil. En un habitáculo a 20°C. Los discos también se distribuyen en placas para ensayos a la gota, de diseño propio, fabricadas en Teflón (fotografía superior derecha y segunda fila derecha), en un taller de matricería en Santiago de Compostela (TROMOSA).

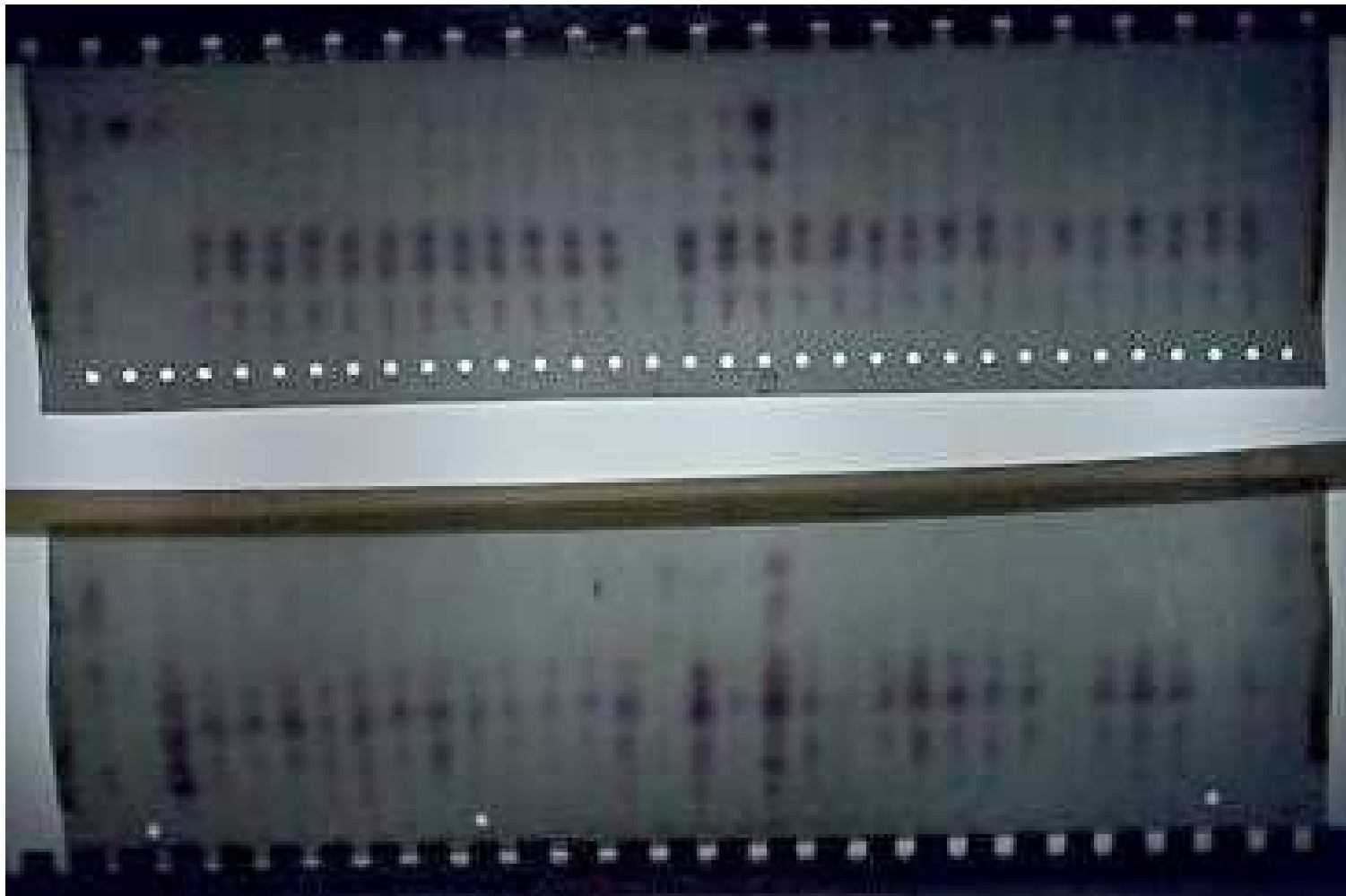


Figura 3. Al llegar por la mañana al laboratorio, se retiran los papeles de los tanques cromatográficos, se deshacen los cilindros, es necesario utilizar guantes para no dejar huellas en los papeles y se cuelgan a secar en vitrina de gases. Se pueden observar en un primer paso a la luz ultravioleta. Se tiñen con ninhidrina en acetona al 0.2% (2 g/L), por inmersión, con la disolución en una bandeja o batea que tenga un lado de al menos 20 cm, se hacen circular los papeles cromatográficos por la disolución, manejándolos con guantes, se dejan secar colgados en la vitrina de gases y se introducen en una estufa en la que se puedan colgar los papeles de hasta 70 cm, a 120°C de 2 a 3 minutos. Se observan simultáneamente los aminoácidogramas en papel de sangre y orina, colocándolos sobre un negatoscopio. En la fotografía, el papel inferior corresponde a las orinas; en el papel superior, en el que faltan los discos de sangre que se retiraron por lo indicado (algún disco de orina que falta en el papel inferior, si se perdió después del desarrollo cromatográfico, no tiene ninguna consecuencia); empezando por la izquierda, la primera carrera corresponde a una mezcla patrón que contiene en orden decreciente de R_f , leucina, fenilalanina, tirosina, prolina, histidina y cistina, estos patrones se colocan en los extremos y centro de cada papel, con distintas concentraciones; las dos carreras que siguen (disoluciones patrón), solo presentan leucina, la segunda menos concentrada; en la posición 19, contando desde la izquierda, se detecta un caso de “orina con olor a jarabe de arce” (MSUD) o leucinosi, se observa aumentada la mancha de R_f superior, que es la suma de leucina e isoleucina, la mancha de R_f inmediatamente inferior, también aumentada es la valina, que tiene el mismo R_f que la metionina; los tres aminoácidos ramificados leucina, isoleucina y valina, así como aloisoleucina están aumentados en sangre y orina (lo que también se aprecia en el papel con las orinas), en los casos de leucinosi; la primera detección precoz de una metabolopatía, que se hizo en Galicia fue precisamente una leucinosi en 1978, año de inicio del funcionamiento del Laboratorio (es paradójico que hoy la leucinosi esté en la lista de espera, para ser introducida en el Programa Común del Reino de España, lo que supone que hubo un retroceso en algunos territorios), Galicia tiene una prevalencia relativamente alta de leucinosi, comparada con otros países, como se observa en las tablas de resultados en las páginas 137-140.

Hemos desarrollado y patentado instrumentos y procedimientos de cromatografía en papel a presión, que reducen el tiempo de desarrollo a menos de 30 minutos, con mucha mejor resolución, comprobamos que aumentando la presión sobre los papeles mejora la percepción de las manchas, al aumentar las fuerzas de capilaridad, lo que aumenta la velocidad de desplazamiento de los componentes de la muestra, disminuyendo su dispersión en la fase estacionaria y la presión ejercida para desplazar la fase móvil; pero que no hemos llevado a la práctica; hoy está ampliamente superada por la MS/MS. En cromatografía preparativa está plenamente vigente con gran porvenir. Pudiendo utilizar fase móvil gaseosa o también fluidos supercríticos.

Desarrollamos procedimientos de tratamiento digital de imágenes para automatización de la lectura e interpretación de la cromatografía planar con el fin de alertar de posibles detecciones de patología y hacer registro gráfico informatizado de la analítica realizada a cada muestra y, por tanto, recién nacido correspondiente.

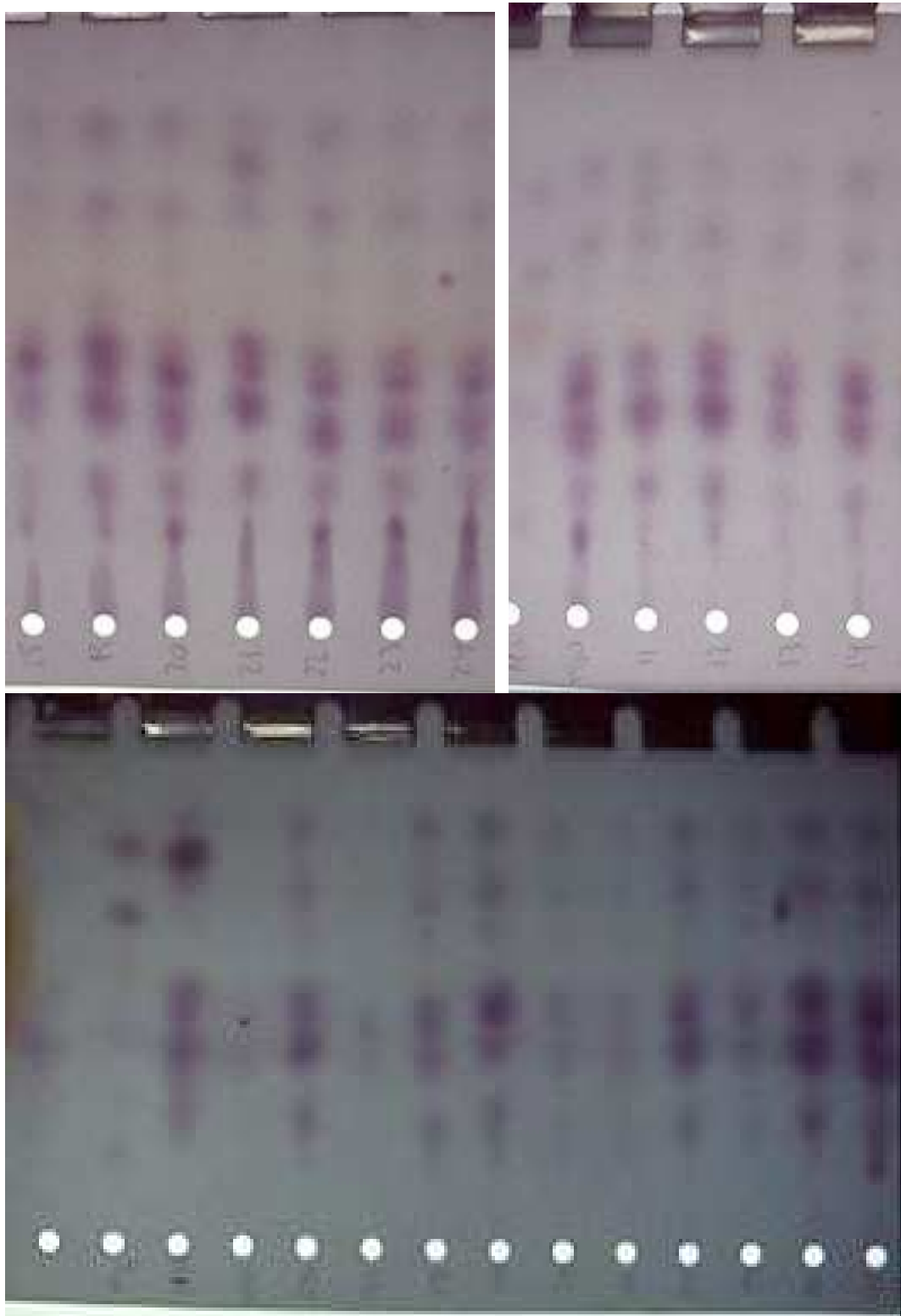


Figura 4. En estos aminoácidogramas en papel vemos tres detecciones de fenilcetonúricos (el R_f de la fenilalanina está entre el de leucina y valina), el primero corresponde a la muestra 21, el segundo corresponde a la muestra 11, que está en el límite de detección, que estimamos en 3 mg/dL de sangre, el tercero en la fotografía inferior, tercera carrera desde la izquierda (la primera está vacía y la segunda corresponde a una mezcla artificial), tiene una concentración demasiado elevada, que no suele presentarse en una detección precoz, puede deberse a una muestra demasiado tardía o a un caso con un déficit muy importante de actividad fenilalaninahidroxilasa. En nuestro programa, mientras utilizamos estos procedimientos de detección, la toma de muestras se hacía entre el 5º y 8º día de vida, con alimentación láctea normal, para asegurar una concentración de fenilalanina detectable y no conocemos ningún falso negativo.

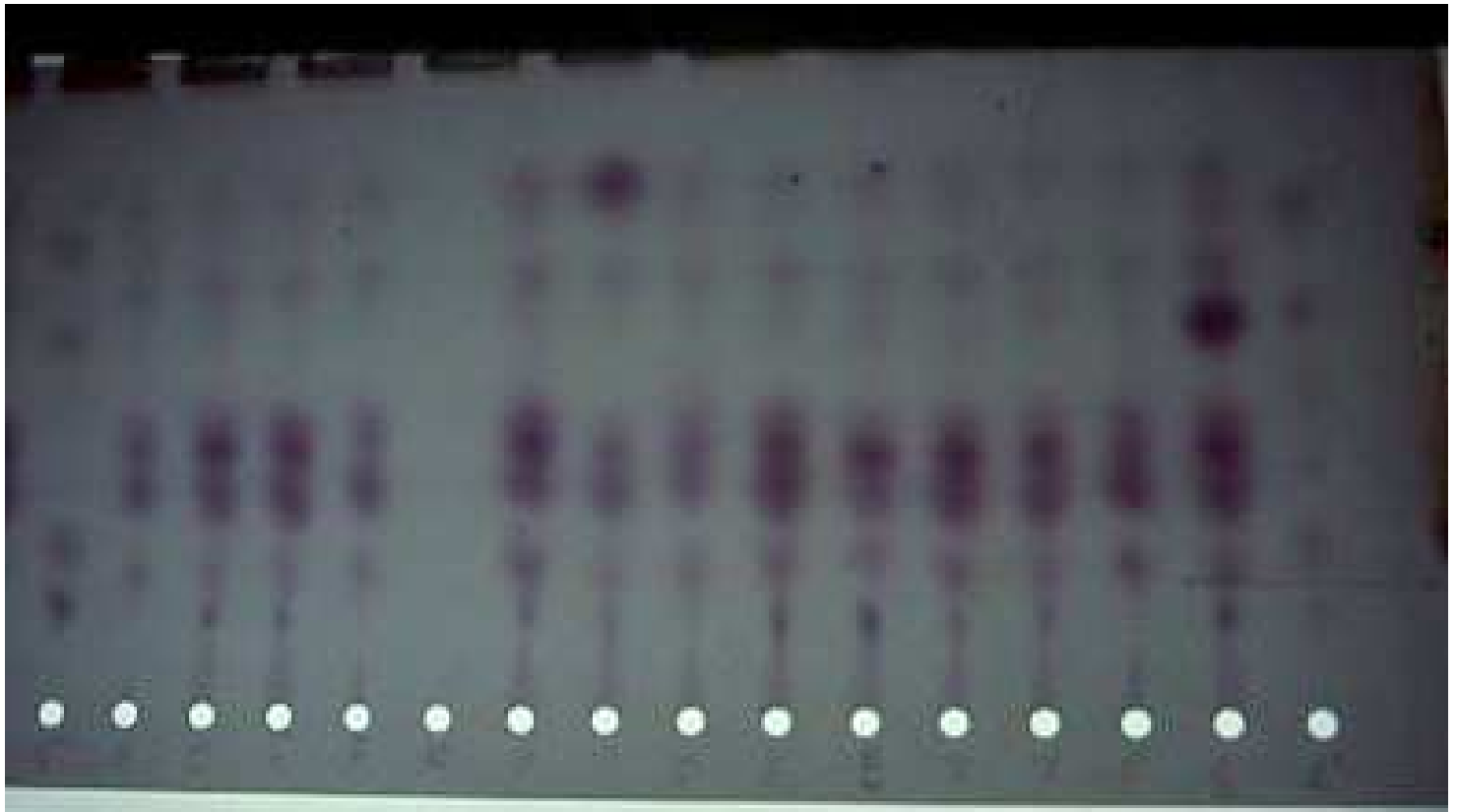


Figura 5. Este aminoácido cromatograma en papel de especímenes de sangre, muestra en la carrera 8, una leucinosis, que está a tratamiento y no aparece elevación de valina. La carrera 15 es una detección de tirosinemia (el R_f de la tirosina es inferior al de la valina), puede ser transitoria del recién nacido o de los tipos I, II o III.



Figura 6. Los cromatogramas de aminoácidos en orina se someten a continuación a la tinción de Pauli (sulfanílico diazotizado), V.E. SHIH. Laboratory Techniques for the detection of hereditary Metabolic Disorders. CRC Press. 18901 Cranwood Parkway, Cleveland, Ohio, 44128. 1974, página 23

Reactivo A: Ácido sulfanílico 9 g, ClH concentrado 90 mL, agua 900 mL

Reactivo B: Nitrito sódico al 5%

Reactivo C: Carbonato sódico al 10%

En el momento de usarlo mezclar volúmenes iguales de A y B (10 mL por papel a revelar, para un tanque completo 50 mL), se añade volumen igual a la suma de A y B, de C (100 mL para un tanque completo), agitando, se produce efervescencia y se desprenden vapores nitrosos, se realiza en vitrina de gases, se espera unos dos minutos y se tiñe, desaparecen los aminoácidos, en el caso de la tirosinemia aparece la mancha de la muestra 32, inicialmente es más rojiza o rosa, después toma el aspecto que se ve, es consecuencia de la tinción de los ácidos parahidroxifenilpirúvico, parahidroxifenilacético y parahidroxifenil-láctico, estos ácidos fenólicos aparecen en todos los tipos de tirosinemias; tenemos un caso sin clasificar de tirosinemia, que dio siempre esta mancha muy intensa, se descartó la tipo I por no aparecer

succinilacetona en su orina, ni en plasma, el estudio de genética molecular (Drs. Regina Hühn, Heike Stoermer, Beate Klingele, Elke Bausch y Gerd Scherer del Institut Für Humangenetik und Anthropologie der Universität Breissacher strasse 33. D-79106 Freiburg) no encontró mutaciones asociadas al tipo II, ni al tipo III y persiste.

Figura 7. Los cromatogramas de orina sometidos a la tinción de Pauli, revelan el ácido homogentísico de la orina de los alcaptonúricos, produciendo la mancha ribeteada, que se aprecia en la muestra 47. Esta mancha no estaba descrita cuando la encontramos, el que la muestra de orina impregnada en papel apareciera oscura con un tono característico, nos llevó a investigar con otros ensayos el ácido homogentísico, lo que nos confirmó que se trataba de una alcaptonuria. Era el año 1981. El ácido homogentísico en otras tinciones, también da manchas ribeteadas.



Figura 8. Para detección de organicoácidurias, probamos inicialmente como reveladores Verde de Bromocresol, Anilina-Xilosa, Acridina y Fast Garnet; los dos últimos resultaron los más adecuados. // // El desarrollo se realiza en n-butanol:ácido acético:agua (12:3:5) durante aproximadamente 4 horas, asciende alrededor de 17 cm desde el borde, 15 cm desde la línea de aplicación; se dejan secar los papeles en la vitrina de gases unas 2 horas. En esta fase móvil, los ácidos tienen R_f altos, muy parecidos; la fase móvil etanol:amoníaco:agua (160:10:30), da excelente separación de ácidos alifáticos [I SMITH and JWT SEAKINS "Chromatographic and Electroforetic Techniques, Volume 1 "Paper and Thin Layer Chromatography" Fourt Edition. Willian Heinemann Medical Books Ltd 1976; Chapter 12 ORGANIC ACIDS, Seakins JWT and RS Eraser pp 253-272], pero no se pueden secar los papeles en la misma vitrina de gases en que se secan los de aminoácidos, ya que el amoníaco los vela en el revelado con ninhidrina. El reactivo Acridina (Dibenzo (b,e) piridina, SIGMA-A 9640) se prepara 1 g/L en etanol 95% se conserva a temperatura ambiente, el Fast Garnet GCB salt (o-aminoazotolueno, sal de diazonio, SIGMA-F 0875) se prepara disolviendo con agitación durante 2 horas, 500 mg en 100 mL de etanol 95% y 4 mL de ácido acético glacial, se conserva en nevera 1 mes. Se revela por inmersión, de la misma forma que los aminoácidos, en los dos casos, secándose colgados en la vitrina de gases. La observación se puede iniciar cuando están secos, el revelado con acridina mejora con el tiempo y observado con luz ultravioleta –suma de las lámparas que emiten a 254 y 366 nm– (fotografía de la izquierda); con Fast Garnet, los papeles secos han de guardarse en la oscuridad. La acridina es más general que el Fast Garnet, el último permite más fácil identificación, por dar variedad de colores. Revelar con Fast Garnet sobre Acridina da pobres resultados. Son cromatogramas de acidemia metilmalonica, la muestra a la izquierda, seguida por patrones en concentración decreciente, mayor sensibilidad con acridina. Detectamos la primera en 1980.



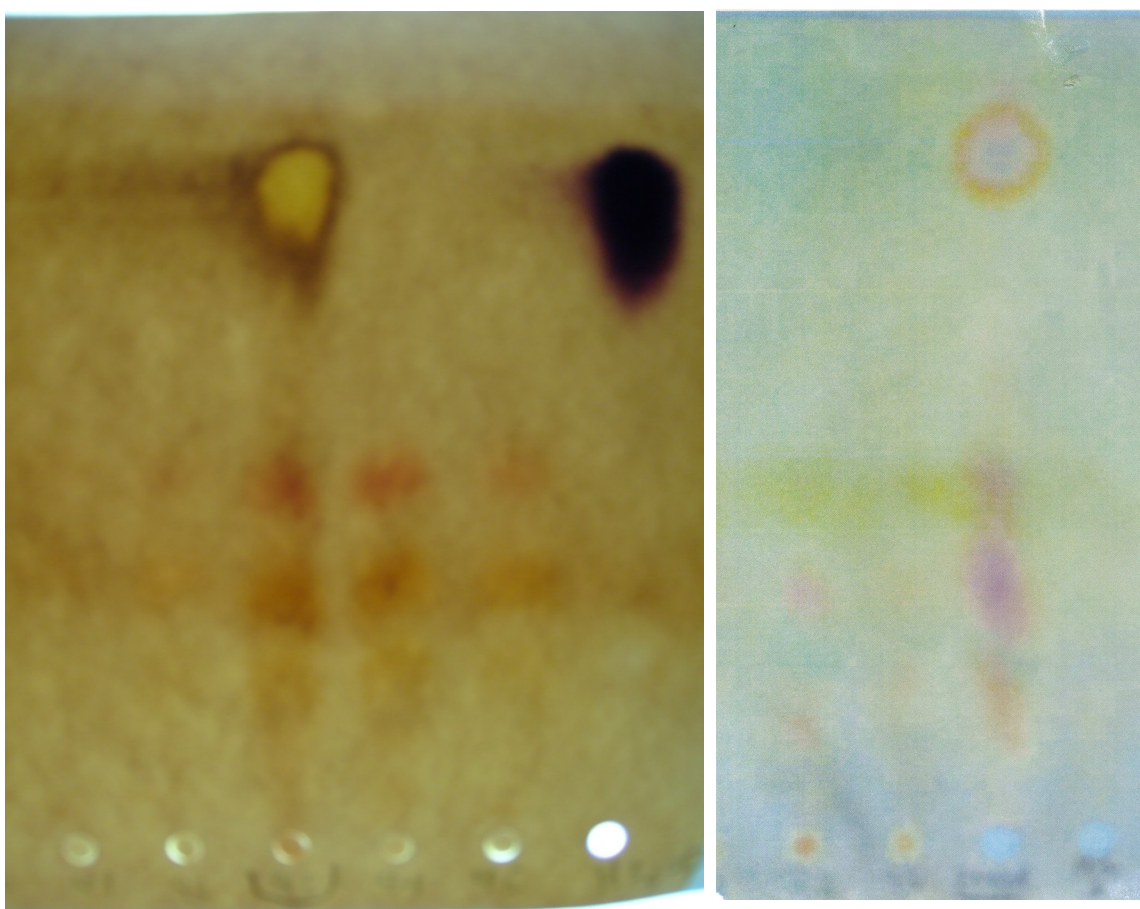
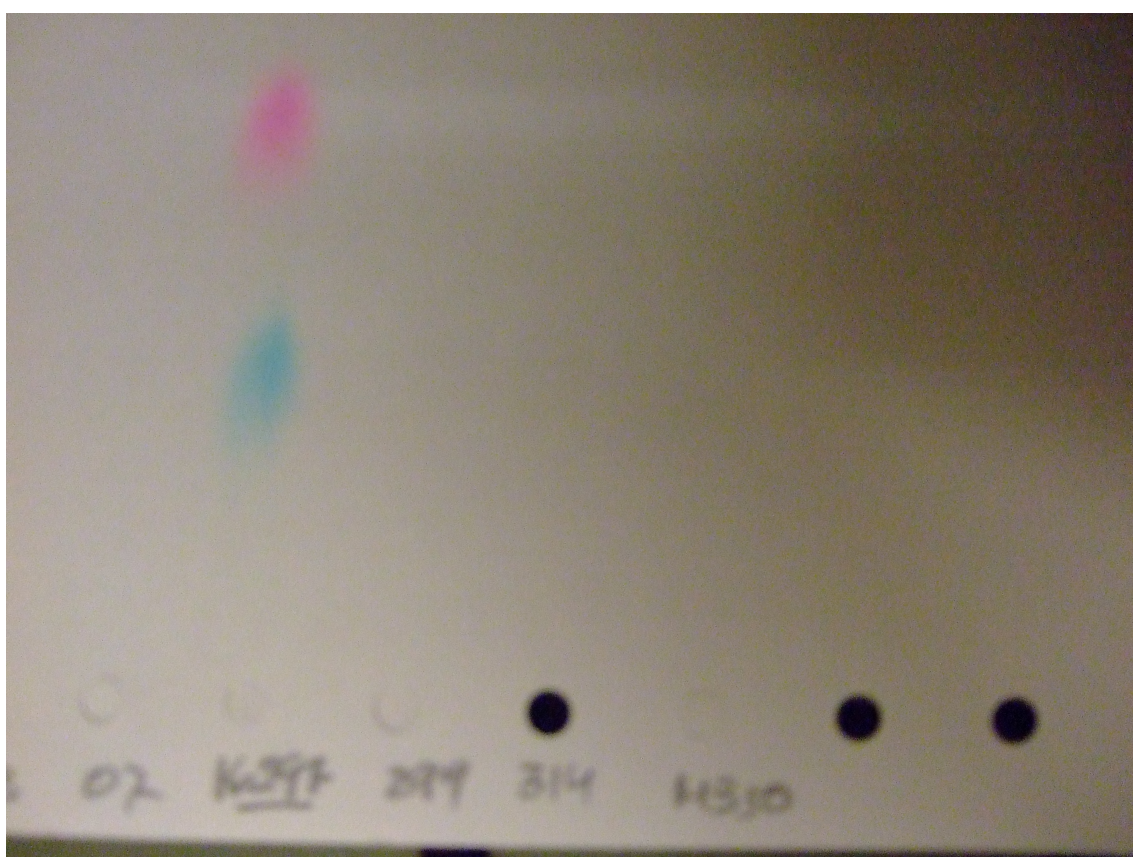
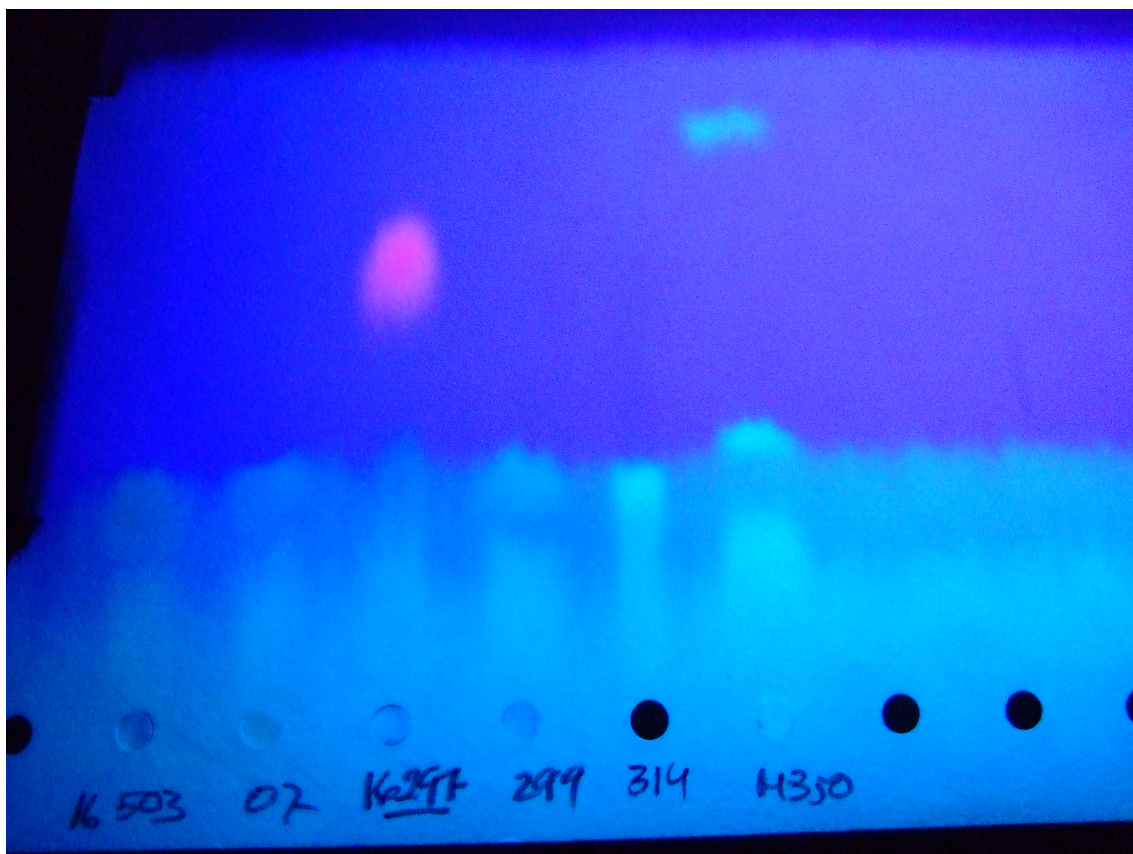


Figura 9. Al poco tiempo incorporamos la acridina a la fase móvil y esta resultó n-butanol:ácido acético:agua:acridina al 1% en etanol (12:3:5:4), no se modificó el tiempo ni la distancia de desarrollo, se deja secar de un día para otro, con lo que se ganó en sensibilidad, observando a la luz ultravioleta (era 1984). El principal problema en la lectura, es que los R_f son muy parecidos y los colores también, es el caso del láctico y metilmalonico, por ejemplo, pero tiñendo encima (tinción secuencial) con Fast Blue B Salt o-dianisidine tetrazotized (SIGMA-D 3502), preparado, disolviendo con agitación 3 g en 450 mL de etanol, 150 mL de agua y 24 mL de ácido acético glacial; el reactivo es estable cuatro días en la nevera; se deja secar en la oscuridad 2 o 3 horas. La mancha que aparece en la fotografía izquierda en la tercera muestra, desde la izquierda, es de ácido homogentísico de un alcaptonúrico; el metilmalonico se tiñe como se ve en el patrón a 3 carreras a la derecha y el láctico no se tiñe con este revelador. La o-dianisidina se emplea, secuencialmente, sobre la tinción con acridina sin ningún problema, que sí tenía el Fast Garnet. En la fotografía de la derecha también se aprecia el ácido homogentísico con el ribeteado característico, antes de teñir el cromatograma (otro) en papel con o-dianisidina, la fase móvil es la misma.



La muestra de orina 14297, teñida con acridina, vista con luz ultravioleta -suma de las lámparas que emiten a 254 y 366 nm- en la parte superior y luz visible en la inferior. Desconocemos los compuestos que originan las manchas, que se repitieron en sucesivas muestras, hasta que pedimos que se abstuvieran de administrar posibles fármacos u otro tipo de sustancia, y desaparecieron, no tuvimos información de si realmente existía esa práctica.

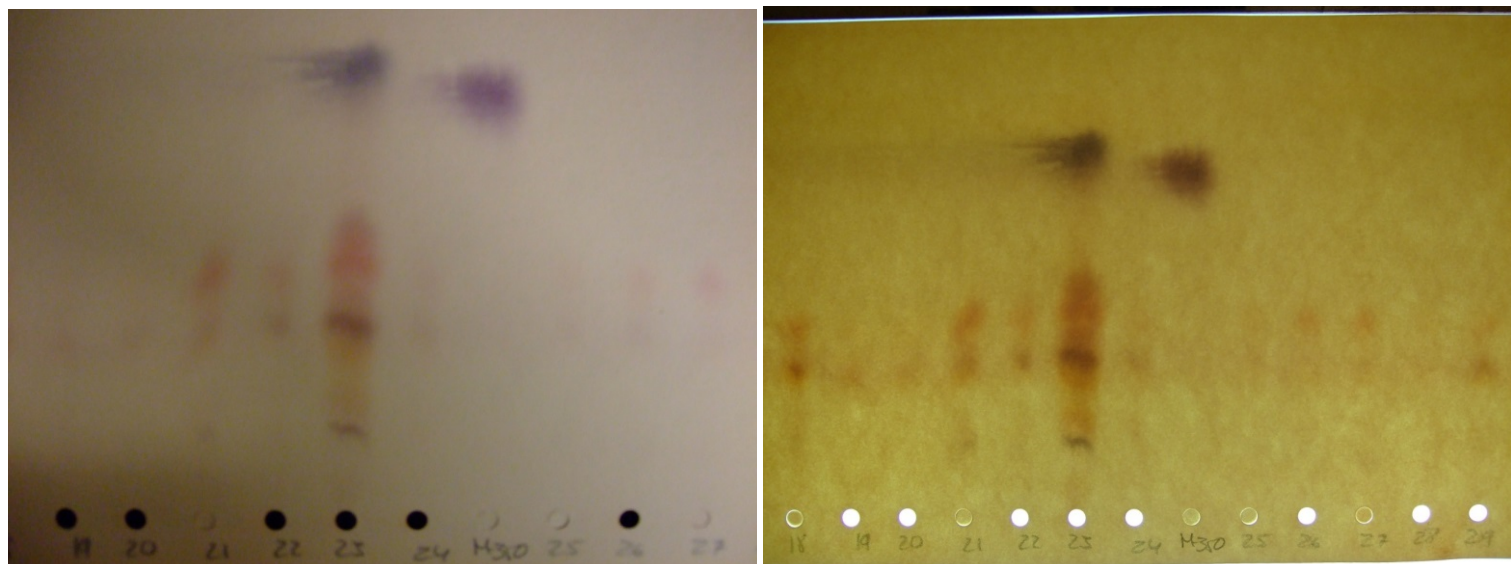


Figura 11. El mismo proceso de la figura 9. Sin y con transiluminación como en la figura 9. La muestra 23 corresponde a una acidemia etilmalonica, obsérvese como la mancha de etilmalonico tiene R_f superior al etilmalonico, cuyo patrón está dos carreras a la derecha, también el color es distinto. Este procedimiento permite la detección entre otras de acidemias metilmalonicas y etilmalonicas.

Los autores consideramos, que esta cromatografía en papel, que se viene realizando hasta el día de hoy, debe sustituirse por la MS/MS de la muestra de orina, que se está utilizando como de segundo nivel (tier) en las sospechas analíticas de algunas metabolopatías, o si la MS/MS en sangre da resultados sugerentes. Esto obligaría a pasar todas las orinas por MS/MS que tiene entre otros problemas el de ensuciar el equipo y quizás exceso de información; a pesar de lo cual creemos que hacerlo mejorará el programa, como lo demuestra la detección por carambola, al seguir una tirosinemia, que resultó transitoria del RN, de una niña con enfermedad de Salla, cuando se pasó la orina por MS/MS, buscando succinilacetona (Couce ML, Macías-Vidal J, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Fraga JM, Fernández-Marmiesse A, Coll MJ. *European Journal of Medical Genetics* 2014;57(9):527-531. Ver monografía mencionada en la figura 15).

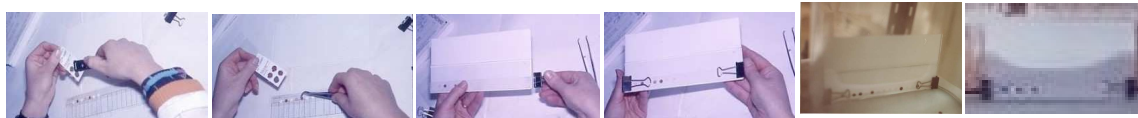


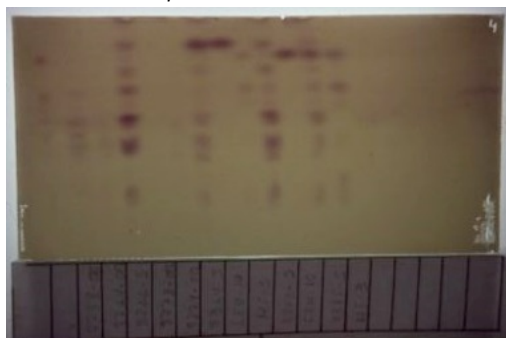
Figura 11. Las muestras que son sospechosas de aminoacidopatía, en cromatografía en papel se pasan a cromatografía en capa fina (TLC). Sobre una plantilla de 20x3 cm con 17 posiciones para muestras y patrones y 1.5 cm libres en los extremos, en la que se pone la numeración de las muestras y si son de sangre u orina, se sitúa una tira de vidrio de 20x5 cm, colocando su borde inferior sobre la línea inferior de la plantilla: Sobre la línea superior se pega una tira de papel autoadhesivo por las dos caras (adquirido en una papelería) y sobre esta línea y en el espacio correspondiente a la muestra, se pega un disco de muestra de 5 mm de diámetro (obtenido con un taladrador Petrus 75 adquirido en una papelería). Las muestras se sitúan contra la placa, formando un emparedado que se sujeta con pinzas Foldback 1412 (adquiridas en una papelería). Esta es una modificación del procedimiento inspirado a la Prof.



Ugarte en Austria, que empleaba bandas de goma elastica, para sujetar el emparedado en lugar de las pinzas. El emparedado se introduce en el tanque que contiene isopropanol:agua (7:3), el mismo que se utilizó anteriormente, se deja tres minutos, se retira y se deja 12 minutos en la vitrina [como se observa en la 6ª fotografía]. Se desarrolla en n-butanol:ácido acético:acetona:agua (35:10:35:20). Se seca y revela rociando con ninhidrina 200 mg, isatina 100 mg, etanol al 70% 100 mL, para cada placa se necesitan 10 mL a los que se añaden 0.1 mL de colidina (Merck 2635); se seca y se introduce en la estufa a 120°C unos minutos.

En la primera placa se aprecia una leucinosi a tratamiento, solo aparece aumentada la leucina, a su derecha un patrón de leucina más concentrado. En la segunda también aparece una leucinosi con el patrón a su derecha, con

igual concentración; en la posición 12 está la muestra de un fenilketonurico, a su izquierda un patrón de fenilalanina y a su derecha una mezcla patrón que también contiene fenilalanina. La tercera placa contiene dos muestras de tirosinemicos.



Ensayo de reductores en orina impregnada en papel, basado en la reducción de V^{+5} en medio sulfúrico

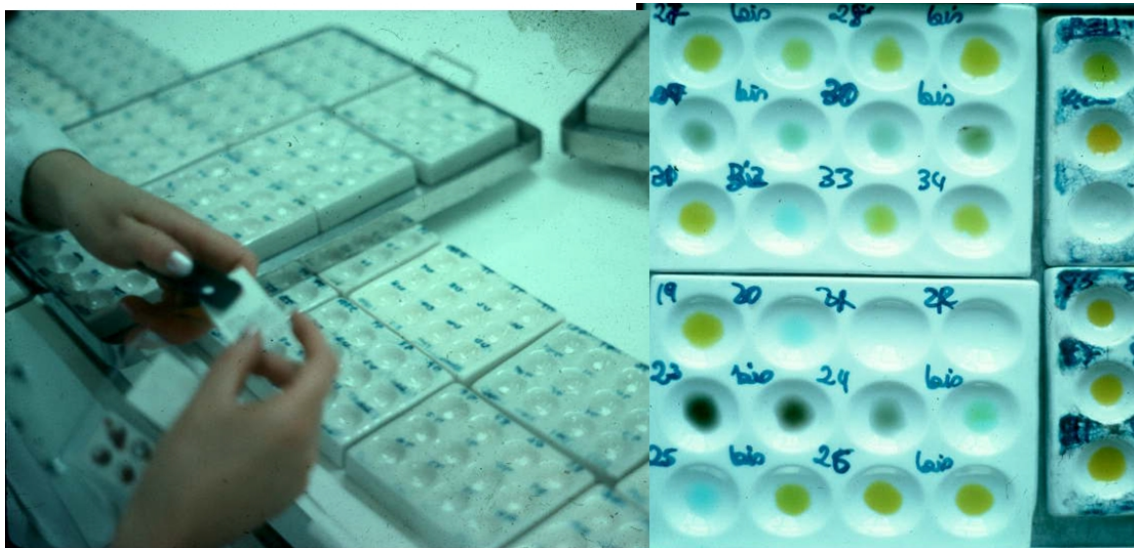


Figura 12. Las sustancias reductoras en el eluato acuoso de la muestra de orina impregnada en papel, reaccionan con el vanadio pentavalente en sulfúrico concentrado, con calefacción, reduciéndolo a vanadio tetravalente, con el consiguiente viraje del amarillo al azul, cuando la concentración de sustancias reductoras es muy elevada y más cuando el azúcar es muy reductor, el viraje es a negro, por reducción a vanadio trivalente (los óxidos de vanadio divalente y monovalente son pardos).

Esta es la razón por la que, en Galicia se hace detección neonatal de Galactosemias, desde 1978, único País (Nacionalidad) en el Reino de España, en que se realiza.

Inicialmente (en 1978) empleamos dispositivos comerciales, el agua y el reactivo, monovanadato amónico 0.1 M en H_2SO_4 concentrado, lo añadíamos goteando, con una pipeta Pasteur (2 gotas). Después de añadir el agua, dejamos reposar unos minutos y agitamos el disco en el pocillo unos segundos, con una aguja, dejándolo en el borde de la oquedad, escurriamos y retirabamos el disco con las pinzas acodadas ya mencionadas y añadíamos el reactivo. Después de calentar a $120^\circ C$, 15 minutos, las placas de porcelana para ensayos a la gota, dispuestas en la bandeja; se observa el viraje de color, en los casos positivos cuando es mucho el contenido o el poder reductor, vira a negro.

Hubo un falso negativo, consecuencia de la mala interpretación de un viraje a negro, no se había advertido a la operadora que ese resultado es positivo; al no verlo azul no dio aviso de ese color (no era personal formado, se trataba de una alumna de auxiliar de puericultura, en los inicios se trabajaba en forma muy precaria). La repetición del ensayo en otra alícuota de la muestra fue claramente positivo y en la cromatografía en capa fina, se vio claramente la mancha de galactosa.

Este planteamiento es más parecido al de H.K. Berry que al de L.I. Woolf, ya que este optó por procedimientos específicos para galactosa y para glucosa; Berry empleó un procedimiento inespecífico para azúcares, seguido por la cromatografía en papel de los mismos. En nuestro caso el ensayo de reductores, que es inespecífico, se sigue cuando es positivo de la cromatografía en capa fina de azúcares en orina y sangre, cuando aparece galactosa, se procede a la tipificación (diagnóstico diferencial) de galactosemia, también por cromatografía en capa fina del espécimen de sangre en papel, indicándonos que enzima en la vía metabólica de galactosa puede ser deficiente; estos procedimientos cromatográficos son propios y fueron modificándose a lo largo de los más de 40 años de actividad del Laboratorio. Esto nos hace únicos en España puesto que a lo largo de nuestra historia logramos detectar 20 casos de galactosemia clásica y 12 por déficit de galactoquinasa, niños que han podido ser diagnosticados y tratados precozmente. Además, detectamos glucosurias y diabetes mellitus neonatal, hasta ahora 3, todas transitorias; estas detecciones que se incluían en los programas de Berry de 1959⁶⁷ y Woolf de 1965²¹, en la actualidad los únicos programas que las incluyen, probablemente, sean los de Galicia y Quebec, que maneja muestras mucho más tardías.

Mejoró la capacidad diagnóstica de las galactosemias al introducir la MS/MS, ya que anteriormente se detectaban las galactosemias por déficit de galactosa-1-p-uridil-transferasa y de galactoquinasa –galactocinasa-, sin embargo, con MS/MS, aunque no puede detectar el déficit de galactoquinasa sí permite la detección del déficit de epimerasa logrando el diagnóstico de 3 nuevos casos, desde 2002.

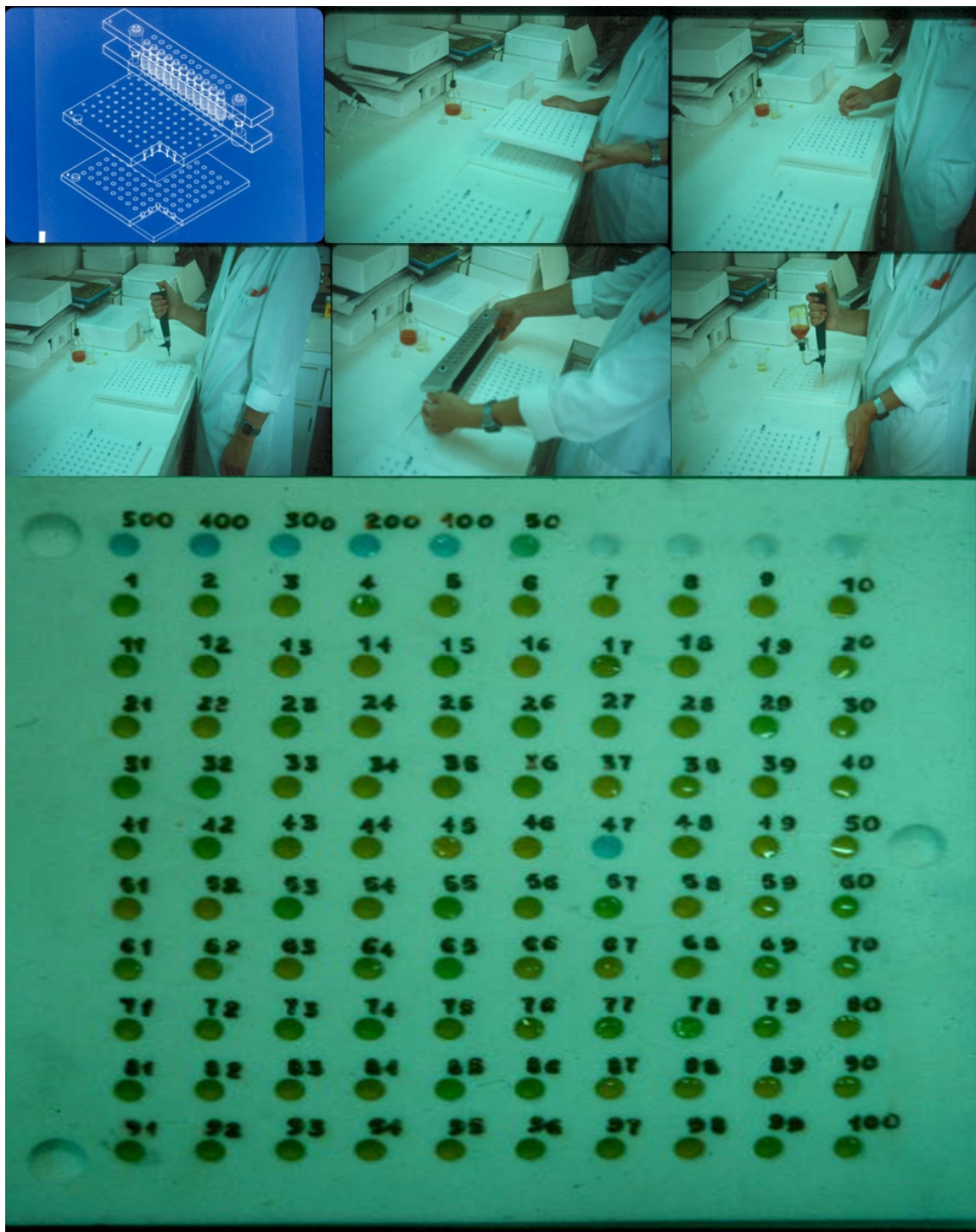


Figura 13. Estos dispositivos fueron contruidos en Teflón (en 1983), según nuestro diseño (por TROMOSA, Santiago de Compostela), las pipetas eran comerciales (BRAND), desde hace tiempo, no se fabrican. Se pipeteaban 80 μ L de agua, se dejaba reposar unos minutos y una vez pasado el eluato a la placa inferior, se añadían 85 μ L del reactivo. Después de calentar a 140°C, 25 minutos, se puede observar en la primera fila que los patrones de galactosa, preparados en orina exenta de reductores e impregnados en papel, desde 100 a 500 mg/dL, han virado todos al azul, no así el de 50 mg/dL; se observa una muestra positiva, la 47. En la figura 2 se aprecia cómo se introduce el disco de orina de 6 mm de diámetro en la placa; ahora se ve la doble placa y como se ajustan los discos al fondo del pocillo con una punta de pipeta, se añade el agua, se deja reposar 5 min, se fuerza su paso a la placa inferior y se añade el reactivo, monovanadato amónico 0.05 M en SO_4H_2 concentrado (en el procedimiento de la Fig. 12 el monovanadato amónico era 0.1 M). El que en 1978 y 1983, se manejaran las muestras sin guantes, hoy es chocante.

La galactosemia tipo IV, recientemente percibida en unos pocos casos, en la que no hay elevación de galactosa-1-fosfato, se detecta con este método, al elevarse la galactosa; habrá que hacer el diagnóstico diferencial con la tipo II; podría ser útil para esto, valorar separadamente α - y β -D-galactosa y su relación.

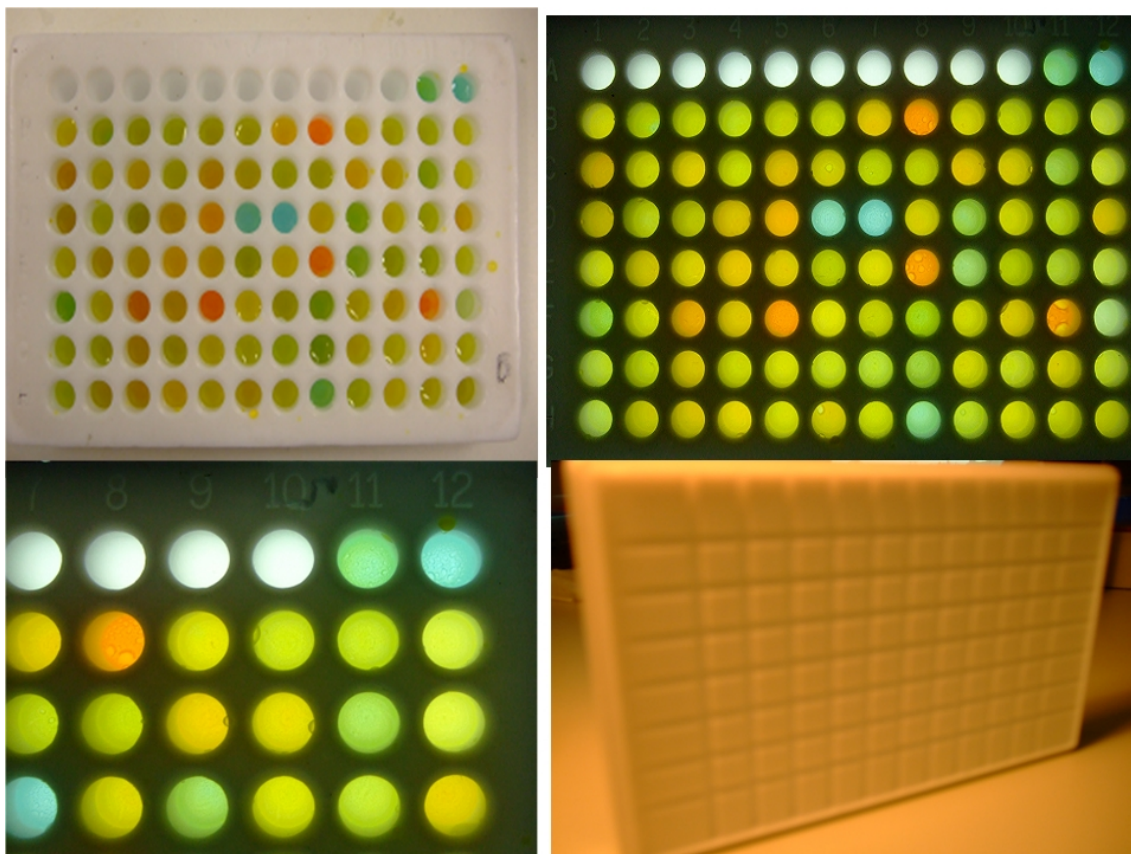


Figura 14. Ensayo en placa de micro titulación de 96 pocillos de Teflón, la nuestra está construida en TROMOSA, pero puede adquirirse en MILLIPORE, que llama aceptora, a la que hay que modificar la base, como se aprecia, para que funcione el sistema de vacío y succione el eluato de la placa filtrante, también de MILLIPORE, en un dispositivo de la misma procedencia. Se aprecia la visión sin y con transiluminación; el pocillo superior derecha 100 mg/dL vira, el precedente 50 mg/dL no, se queda en verde, en el centro de la 4ª fila 2 muestras positivas; volúmenes y reactivo como los de la Figura 13 (experiencia realizada por el entonces alumno de la F. de Biología, J. Baleato).



Figura 15. En los eluatos¹⁸¹ de los 10 primeros pocillos de la primera fila están los patrones de galactosa de la figura 13, por duplicado, de 50, 100, 200, 300 y 400 mg/dL, el trasvase de los 20 μ L de eluato a la placa de plástico de fondo plano, incluye estos 10 pocillos; se añaden 150 μ L del

reactivo monovanadato amónico 0.057 M en sulfúrico 10.16 M, simultáneamente a los 96 pocillos de la primera placa (para lo que es imprescindible el robot con 96 puntas), rápidamente se agita con las puntas, se aspiran inmediatamente los 170 μ L que están en los pocillos y se vierten rápidamente de nuevo a los pocillos, se lleva instantáneamente al lector de placas, previamente puesto a 45°C y se hace la lectura cinética a 700 nm, en 2 minutos. Concluida la lectura de la primera placa, se hace lo mismo con la segunda. Esto permite tener un resultado “cuantitativo” y normalizarlo con respecto a la creatinina, que se mide en otra alícuota de eluato, con la misma instrumentación, con programa común, lo que mejora el ensayo en sensibilidad y especificidad. Este procedimiento no se ha puesto en práctica y su estudio no ha concluido, aunque hay una comunicación a un congreso internacional, antes de disponer del robot, puede consultarse en ResearchGate

https://www.researchgate.net/publication/326319448_The_vanadium_test_for_reducing_sugars_in_paper-borne_urine_samples_Conversion_from_qualitative_test_to_quantitative_assay_and_application_to_the_detection_of_galactosemias_and_other_disorders_of_sugar

El paso siguiente, identificación de los azúcares reductores implicados, es objeto de otra monografía: Revisión de los procedimientos pioneros para determinar azúcar en fluidos biológicos, para la detección y seguimiento de patologías y los que emplean cromatografía planar de azúcares de interés en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con desordenes en el metabolismo de hidratos de carbono, en muestras de orina, sangre, heces y leche. Propuesta de procedimientos de tria poblacional e identificación de azúcares en sangre y orina por cromatografía en capa fina o delgada (TLC). Aplicaciones, entre otros casos, en Galactosemia, Diabetes Neonatal, Mannosidosis, Enfermedad de Salla **Razón por la que, en Galicia se hace detección neonatal de Galactosemias, desde 1978, único País (Nacionalidad) en el Reino de España, en que se realiza.** JR Alonso-Fernández

Iniciativas

Al principio de los años 60 se crean los primeros programas de detección precoz neonatal en Europa, Estados Unidos y Nueva Zelanda utilizando el test del cloruro férrico.

En 1960 instigado por el Ministerio de Sanidad, el Medical Research Council (MRC) –Consejo de Investigación Médica- del Reino Unido, convoca una conferencia sobre fenilcetonuria que recomienda “que las autoridades locales deben continuar manteniendo y si es posible, expandiendo los ensayos rutinarios del programa presente empleando las tiras reactivas (Phenistix) con cloruro férrico a causa de su conveniencia, presteza y relativa fiabilidad” En mayo de 1962, 131 de 145 autoridades locales en Inglaterra y Gales estaban triando rutinariamente y cinco estaban planeando futuros programas¹⁷⁸.

En 1961, el Presidente de USA John F. Kenedy (cuya hermana Rosemary era retrasada mental) organiza una Comisión Presidencial Asesora sobre Retraso Mental ⁴⁶, encargándola de evaluar la adecuación de los programas existentes en el tema. La Comisión incluye los principales proponentes de la aproximación científica a la prevención del retraso y su perspectiva se refleja en las recomendaciones de 1962. Entonces los programas fueron caracterizados como un “importante” paso en la prevención del retraso mental y recomiendan su expansión, incluso aunque la experiencia de tría en ese momento incluye únicamente el insatisfactorio –y por tal razón, generalmente descartado– ensayo del cloruro férrico en orina.

En 1964 Hörst Bickel inició el primer Programa de Cribado con el test de Guthrie, en Europa para PKU en Marburg¹⁷⁹, tratando a los recién nacidos detectados.

En Granada, en los primeros tiempos la única muestra fue la de orina (espécimen de Berry-Woolf). En Barcelona, desde el primer momento, además de la orina se utilizó la sangre (espécimen de Guthrie) y se llegó a probar el ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie para fenilalanina en sangre, como ya se dijo, pero se prefirió un procedimiento de cromatografía en papel, puesto a punto, junto con otros métodos por el Dr. Maya ¹²⁰. Más adelante, la Dra. Magdalena Ugarte (Figura 17) en Granada, introdujo el espécimen de Guthrie, pero quizás influida por su experiencia con las técnicas cromatográficas en papel sobre muestras de orina, prefirió otro método también de cromatografía planar para aplicar a las muestras de sangre, esta vez cromatografía en capa fina, que le habían sugerido en Austria (Figura 11).

En septiembre de 1973 (5 años después de la puesta en marcha del programa de Granada) Mayor Zaragoza se traslada a la Universidad Autónoma de Madrid y con él se fueron varios de sus discípulos de Granada ¹⁷⁴, incluyendo a Magdalena Ugarte, todos sentían el compromiso “moral” de extender el programa de prevención de enfermedades metabólicas a toda España, continuando de forma inmediata por Madrid.

Fruto de muchas acciones orientadas a este fin fue la creación en 1977 del “Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad” (PNPS), 9 años después de Granada. En la memoria del Real Patronato 1976-2001, llamado ahora sobre Discapacidad, pero cuyo primer nombre fue de Educación Especial, creado por Real Decreto de abril de 1976, dice: “las primeras actuaciones de este organismo se dirigieron hacia la prevención y no hacia la Educación Especial, como su nombre haría suponer” (ya se veía entonces su intención) y continúa “en noviembre de 1976 se encargó a uno de los miembros del Comité Ejecutivo, el Prof. Mayor Zaragoza, la creación de un grupo de trabajo para la elaboración de un PNPS. En este grupo estaba representado el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y varias asociaciones científicas médicas”. El PNPS era fundamentalmente una previsión de acciones a corto y medio plazo, de aprovechamiento, orientación y desarrollo de las estructuras existentes ¹⁷⁴.

Con el fin de interrelacionar las actuaciones y coordinar la progresión de todas las medidas, fueron agrupados los aspectos científicos y de competencia profesional en metabólicos-genéticos, perinatales, pediátricos y nutricionales. Para la ejecución del Plan se creó un Consejo Nacional de Prevención, presidido por el Dr. José Zamarriego, ilustre obstetra, con amplísima participación de profesionales clínicos e investigadores

bioquímicos que abarcan todo el espectro de competencias (el secretario del Grupo Metabólico-Genético era el Dr. Juan Sabater Tobella). La financiación del Plan, y aquí también participó el Prof. Mayor con su imaginación y capacidad persuasoria, se debió en parte al dinero procedente de la tasa del juego, que se acababa de legalizar en España¹⁷⁴.

El papel de Su Majestad la Reina Doña Sofía fue crucial y así lo reconoció el Prof. Mayor en un acto celebrado en el Ministerio de Sanidad en diciembre de 1982, delante del Ministro y cuando él era Ministro de Educación (en una etapa posterior fue Director General de la UNESCO, durante varios mandatos -12 años-): “Hoy me parece que al evocar las personas a quienes se debe la elaboración del Plan, en primer lugar, tengo que situar a Su Majestad la Reina. Es un acto de justicia, el que cuando la persona que en aquel entonces era Su Alteza Real la Princesa de España, prestó no sólo sus oídos, sino su impulso y apoyo absolutamente decidido”¹⁷⁴.

Fueron muchas las iniciativas que salieron de este Plan, entre otras el premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención, que en su primera edición, en 1982, ganaron ex aequo el grupo del Prof. Mayor en Madrid y los Dres. Ruiz Marcos, Morreale y Escobar, cuya aportación sobre investigación y prevención del hipotiroidismo congénito ha sido muy importante¹⁷⁴.

Ya antes en 1975, los Dres. Juan Sabater Tobella y Antonio Maya Victoria, recibieron el Premio Ciudad de Barcelona de Investigación (Ciencias) por su trabajo “Investigación de errores congénitos del metabolismo en 100.000 recién nacidos de Barcelona”

Más tarde en 1996 el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona, recibió el Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención.

En 2008 el Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención fue otorgado a nuestro Centro de Galicia¹⁸⁰. Hoy afortunadamente los Programas de Tría Neonatal son un servicio público que funciona a la perfección en todo el Reino de España.

Aquí en Compostela, por iniciativa del Prof. J.M. Fraga Bermúdez y sus dotes de persuasión, desde hace más de diez y nueve años se amplió el Programa con la introducción de la Espectrometría de Masas en Tándem, inicialmente empleando la muestra de sangre (espécimen de Guthrie), pero dado que mantenemos la muestra de

orina (espécimen de Berry-Woolf) se ha puesto a punto metodología para determinar en ella marcadores (análitos) –ahora 124- para varias patologías congénitas con la espectrometría de masas en tándem¹⁸¹, mejorando al mismo tiempo la interpretación de los resultados en sangre, disminuyendo las repeticiones de toma de muestra. Se sigue en esa línea, disponiendo en 2008 de un segundo instrumento*, para utilizarla rutinariamente junto con la de sangre. Con la orina seguimos realizando los mismos ensayos indicados anteriormente⁶⁹, durante algún tiempo; el de cistina/homocistina (test de Brand) será sustituido por la determinación de estos aminoácidos en orina por MS/MS y el de proteínas y reductores (Figura 15), es posible automatizarlos, leyéndolos en un lector de placas de microtitulación y robotizándolos, también son posibles procedimientos para detección de Desórdenes Lisosomales (mucopolisacaridosis, oligosacaridosis y glicosfingolipidosis), en la orina en papel y medidas de actividades enzimáticas, en la sangre en papel, de enzimas implicadas en estos desordenes, con métodos fluorométricos y de MS/MS, en 2019 este empleo de la orina aún no se realizó, en 2008 se presentó una comunicación sobre el asunto, [Alonso-Fernández JR. Tría Neonatal de Desórdenes Lisosomales, con la Muestra de Orina Impregnada en Papel, Empleando Métodos Colorimétricos, Fluorométricos y Cromatografía en Capa Fina. XVII CONVIVENCIA PKU y OTM At: O Carballiño (Ourense). Galicia. Spain]. Ver en ResearchGate https://www.researchgate.net/publication/328345692_Tria_Neonatal_de_Desordenes_Lisosomales_con_la_Muestra_de_Orina_Impregnada_en_Papel_Empleando_Metodos_Colorimetricos_Fluorometricos_y_Cromatografia_en_Capa_Fina y en 2016 <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26566.68160> ver pg. 142. En 2021 se publicó esta propuesta <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0011>.

El poder contar con la muestra de orina, nos llevó en 1989 a ensayar procedimientos para determinar en ella los ácidos homovanílico y vanilmandélico, y detectar posibles neuroblastomas. El que en otros lugares se desistiera de este Programa –utilizando muestras más tardías que las nuestras- por detectar casos que se reabsorben solos y perder algunos que permanecen, comprobando que la tría neonatal no disminuye las muertes por esta causa, nos hizo abandonar la idea, que habíamos propuesto a la Autoridad Sanitaria, cuando disponíamos de detector electroquímico y de muestreador automático refrigerado para el HPLC, técnica a aplicar en la TN de Neuroblastoma.

En 2010 publicamos como detectar mucopolisacaridosis en la muestra de orina en papel

[Alonso-Fernández JR, Fidalgo J, and Colón C. Neonatal Screening for Mucopolysaccharidoses by Determination of Glycosaminoglycans in the Eluate of Urine-Impregnated Paper: Preliminary Results of an Improved DMB-Based Procedure. *J Clin Lab Anal* 2010;24:149–153]. Ver en ResearchGate https://www.researchgate.net/publication/44614870_Neonatal_Screening_for_Mucopolysaccharidoses_by_Determination_of_Glycosaminoglycans_in_the_Eluate_of_Urine-Impregnated_Paper_Preliminary_Results_of_an_Improved_DMB-Based_Procedure <https://doi.org/10.1002/jcla.20375>

Está pendiente de publicar la actualización, tal como está haciéndose hoy.

*En 2014 se incorporó un tercer instrumento, hoy hay un cuarto

En 1991 desarrollamos procedimientos para determinar Apolipoproteína A-1 y Apolipoproteína B en las muestras de sangre impregnada en papel para tría neonatal de hipercolesterolemia familiar [Alonso-Fernández JR, Graña I, Iglesias AJ. Screening for Familial Hypercholesterolaemia

by Immunoturbidimetric Quantitation of Apolipoproteins A-I and B in Dried blood spot. In B Wilcken, D Webster, ed., *Neonatal Screening in the Nineties*. The Kelvin Press. ISBN: 0-646-09223-5. Pag 352. https://www.researchgate.net/publication/318226736_Screening_for_Familial_Hypercholesterolaemia_by_Immunoturbidimetric_Quantitation_of_Apolipoproteins_A-I_and_B_in_Dried_Blood_Spot];

empleamos métodos inmunoturbidimétricos con anticuerpos policlonales. Diseñamos un dispositivo “Eludec” y un eluyente “Elutrax” que contiene un disolvente orgánico (unos pocos μ Ls de DMSO), un detergente, tampón fosfato y disolución de ClNa; Eludec permite procesar simultáneamente 220 muestras, patrones y controles y es necesario para situar las muestras con el Elutrax, en tubos de vidrio, en el baño de ultrasonidos (si se utiliza material plástico se calienta) y decantar los eluatos en los tubos de muestra del fotómetro robotizado Cobas–Mira de Roche en donde se mide la turbidez. El DMSO en el Elutrax y los ultrasonidos son necesarios para eluir moléculas extremadamente hidrofóbicas como ApoB, teniendo en cuenta que al secarse sobre el papel su conformación podrá haber cambiado y resultar más difícil el paso a la fase líquida. El marcador que se maneja es el cociente ApoB/Apo A-1.

El 5 de junio de 1992, escribimos al King`s College de Londres, donde estaban realizando un programa piloto para detección neonatal de Hipercolesterolemia Familiar, con el ánimo de intercambiar información. El 10 de enero de 1995 nos enviaron una carta invitándonos a participar en un estudio multicéntrico, en el que tenía interés la Comisión Europea, la persona de contacto en Bruselas era la Dra. María Vidal y el contacto se había establecido a través de la Dra. Geraldine Barry, European Marketing Executive del King`s College, acompañaba a la carta una nota elaborada por el Professor T.J. Peters, titulada “Neonatal Screening for Familial Hypercholesterolemia” en la que se resumía el propósito del estudio y nos nombraba a las personas contactadas, de España éramos nosotros y un Laboratorio de Vizcaya. Le contestamos agradeciendo que contasen con nosotros y que estábamos realmente interesados en participar con nuestra línea principal de investigación en la mejora y desarrollo de procedimientos de tría totalmente automáticos; al tiempo que informamos que nuestro trabajo estaba parado por falta de fondos y que las Autoridades Sanitarias nos exigían una perfecta descripción del protocolo a seguir en los casos confirmados, antes de empezar con la tría de recién nacidos. El 13 de marzo de 1995 nos escribe Timothy J. Peters, indicándonos que en ese momento quizás no proceda; ya que, aunque hay muchos centros interesados en llevar a cabo la tría para hipercolesterolemia, hay pocos centros con fondos para hacerla y posiblemente sea mejor dejarlo para más tarde cuando haya más iniciativas locales para realizarla.

La detección de hipercolesterolemia familiar, que es autosómica dominante, tiene más interés para los padres y parientes, Ya que es a los adultos a los que resulta más urgente saberlo, para evitar las consecuencias más perjudiciales.

Hipotiroidismo Congénito

La ampliación más importante hasta ahora, de la Tría Neonatal,

se produjo en 1973 cuando el canadiense Dussault, en Quebec adaptó un método de RIA¹⁸² para determinar el *descenso de Tiroxina (T4)* en el espécimen de sangre impregnada en papel y realizar la **detección neonatal del Hipotiroidismo Congénito**¹⁸³. El propio Dussault confesaba que tanto las autoridades competentes como diferentes publicaciones científicas lo rechazaron como algo útil o de relevancia. Sin embargo, no hace falta resaltar la importancia de esta técnica en los programas de cribado neonatal, que hoy es incuestionable y paradigma de su éxito. La determinación del *incremento de Tirotropina (TSH)* en este mismo espécimen fue lo preferido en Europa y Japón para hacer esta detección, por permitir un punto de corte más alejado del valor superior de referencia, que, en el caso de la T4, no se distancia tan claramente, del inferior de referencia. La determinación de TSH no permite detectar hipotiroidismo de origen hipofisario o en la pituitaria. Podemos datar en 1978 el inicio en España de la TN de hipotiroidismo congénito, con el decidido impulso de la Dra. Gabriella Morreale de Escobar, con el Programa Piloto en 1976. * (Falleció el 4 de diciembre



de 2017, ver: Juan Bernal, Maria Jesús Obregon, Pilar S. Santisteban. In Memoriam: Gabriella Morreale de Escobar. *European Thyroid Journal*. January 2018. <https://www.karger.com/Article/Pdf/486368>). El Laboratorio de Santiago de Compostela ya en el año 1978 ofrecía a todos los RN la TN del hipotiroidismo congénito, con dificultades para importar reactivos desde Estados Unidos, debido a su carácter radiactivo, lo que significó enorme implicación personal de los facultativos que llegaron incluso a poner dinero de su bolsillo.

Nosotros^{184 185} propusimos la adaptación a este espécimen del método DELFIA® (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay) en 1985 para determinar los niveles de TSH (Figura 16). Asimismo tal como presentamos en 1986 en Évian¹⁸⁶ https://www.researchgate.net/publication/332157802_Depistage_de_L%27Hypothyroidisme_Neonatal_avec_un_Immuno-essai_Marque_a_L%27Europium_Etude_Comparative_de_Courbes_de_Calibrage sugerimos la modificación de la forma de calibrar, aumentando de 3 a 5 los puntos de calibrado y empleando la interpolación mediante logarithmic spline smoothed en lugar de regresión lineal, que fue como se comercializó el estuche inicialmente que era lo que se hacía empleando la muestra sérica, para la que se estaba utilizando entonces. Y establecimos un valor de punto de corte variable, lo que publicamos en 2011.

*Ver página 218. MJ Obregón. Prevención de la Subnormalidad por Hipotiroidismo Congénito. 1976-1985

El inmunoensayo con marcaje fluorométrico resuelto en el tiempo, empleando un quelato de un lantánido, Eu (DELFLIA®) es hoy mayoritario en zonas geográficas (Occidente). También propusimos modificaciones para reducir el tiempo de análisis a algo más de dos horas¹⁸⁷ reduciendo de 200 µL a 100 µL, el volumen de reactivo, https://www.researchgate.net/publication/318441217_Determinacion_de_TSH_Neonatal_con_el_Metodo_DEFLIA_Reduciendo_a_Dos_Horas_el_Periodo_de_Elucion-Incubacion_Concentrando_el_Trazador_y_Analito conteniendo la misma cantidad de trazador, por lo que multiplicamos por 2 su concentración y la de analito, el procedimiento hasta entonces, necesitaba incubación de un día para otro, en la nevera. Después, al emplear el sistema AutoDELFLIA® automatizado, introdujimos otra modificación doblando el contenido de trazador, por lo que la relación trazador/analito resulta multiplicada por 2; que es como lo hacemos desde 1997; con esto obtenemos el resultado la misma mañana en que entran las muestras al Laboratorio, a tiempo para avisar al Neonatólogo o Endocrinólogo Pediátrico, para citar al RN al día siguiente de recibidas las muestras en el laboratorio; modificación¹⁸⁸ que comunicamos en 2011 al tiempo que dimos cuenta del empleo de un punto de corte variable.

En febrero de 2015, PerkinElmer publica una APPLICATION NOTE, *How to Optimize Rapid and Simple Immunoassays* (consultado el 25 de febrero de 2015), en la que explica lo que ya hicimos en 1997 <http://www.perkinelmer.com/search/Search.aspx?Ntt=How%20optimize%20rapid> y propone cambiar otro parámetro para acelerar la reacción inmunoquímica, aumentar la temperatura, asumiendo que aumentar 10°C la temperatura de reacción, al menos dobla la velocidad, por lo que a 35°C, temperatura experimentada en la nota, la determinación se podría hacer en una hora. Hicimos la consulta a PerkinElmer y contestaron: *I'm afraid increased temperature is not applicable to neonatal methods. I believe we would have utilised it by ourselves, if had found it workable*. Pero tampoco comercializaron el procedimiento que estamos empleando con completo éxito, desde mucho antes de aparecer la nota, que corrobora y apoya lo que hicimos en nuestra modificación, por lo que pensamos, que, para disipar los temores, debe probarse.

Al introducir el método DELFLIA se dejó de hacer la determinación de TSH por duplicado, que se hacía con el RIA, al mejorarse la reproducibilidad de los resultados y porque el coste de los reactivos, lo hacía inviable; lo que también simplificó el programa de tria neonatal.

Antes de reducir el tiempo de incubación del procedimiento DELFLIA®, que necesitaba incubarse de un día para otro, refrigerado a 4-8°C; habíamos adaptado métodos quimioluminiscentes con tiempos de elución-incubación de 150 minutos [Alonso-Fernández JR; Castiñeiras DE; Iglesias J; Graña I; Adaptation of an Ultrasensitive Chemoluminescent Method of TSH Determination to Screening of Newborns. En: B. Wilcken; D. Webster, Neonatal Screening in the Nineties pp 350 https://www.researchgate.net/publication/318299633_Adaptation_of_an_Ultrasensitive_Chemoluminescent_Method_of_TSH_Determination_to_Screening_of_Newborns (1991). Editorial: The Kelvin Press, ISBN: 0-646-09223-5], 90 minutos [Castiñeiras DE; Graña I; Iglesias AJ; Alonso-Fernández JR. Determination of Neonatal TSH with 90 Minutes of Elution-Incubation. 9th International Neonatal Screening Symposium, and 2nd Meeting of the International Society https://www.researchgate.net/publication/330262365_Determination_of_Neonatal_TSH_with_90_Minutes_of_Elution_-_Incubation for Neonatal Screening. Lille, France, 13-17 de septiembre de 1993], y métodos bioluminiscentes con 120 minutos de elución-incubación [Alonso-Fernández JR; Castiñeiras DE; Iglesias AJ; Pombo M. Neonatal TSH with Aqualite Bioluminescent Immunoassay. Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening. https://www.researchgate.net/publication/320172472_Neonatal_TSH_with_AquaLite_Bioluminescent_Immunoassay October 21-24, 1996. Boston, Massachusetts, U.S.A.], ahora el volumen de reactivo conteniendo el trazador es de 100 µL (lo empleado para hacer la determinación en suero), estos procedimientos no fueron comercializados.

Hicimos la confirmación y el seguimiento bioquímico-analítico de gran parte de los hipotiroideos congénitos diagnosticados, con un procedimiento que no emplea marcaje radiactivo (Baxter's Stratus System - DADE), con el que, desde la separación del suero, se tarda 7 minutos en obtener los resultados de TSH y T4 libre [Castiñeiras DE, Colón C, Alonso-Fernández JR. Six Year Evaluation of a Seven Minute Determination of TSH and FT4 for Confirmation of Congenital Hypothyroidism. En B. Wilcken, D. Webster, Neonatal Screening in the Nineties, p 350 (1991). Editorial: The Kelvin Press, ISBN: 0-646-09223-5]. [https://www.researchgate.net/publication/318279573_SIX-YEAR-EVALUATION_OF_A_SEVEN-](https://www.researchgate.net/publication/318279573_SIX-YEAR-EVALUATION_OF_A_SEVEN-MINUTE_DETERMINATION_OF_TSH_AND_FT4_FOR_CONFIRMATION_OF_CONGENITAL_HYPOTHYROIDISM)

[_MINUTE_DETERMINATION_OF_TSH_AND_FT4_FOR_CONFIRMATION_OF_CONGENITAL_HYPOTHYROIDISM](https://www.researchgate.net/publication/318279573_SIX-YEAR-EVALUATION_OF_A_SEVEN-MINUTE_DETERMINATION_OF_TSH_AND_FT4_FOR_CONFIRMATION_OF_CONGENITAL_HYPOTHYROIDISM) , lo que permitía un diagnóstico y/o ajuste de dosis de T4 el mismo día de la consulta. El procedimiento es muy apropiado para pequeño número de muestras o una sola, ya que no necesita calibrado para cada tanda de análisis, no necesitando reunir un grupo de muestras, para analizar la tanda; únicamente se necesita un calibrado, para cada lote de reactivos. Esto se interrumpió en 1997 cuando los inmunoensayos no radiactivos se introdujeron en los laboratorios de análisis clínicos y los estudios de confirmación y seguimiento bioquímicos fueron posibles en el laboratorio de cualquier hospital.

También hicimos la adaptación del inmunoensayo DELFIA®, para determinar T4 libre, en la sangre en papel [Alonso-Fernández JR, Castiñeiras DE, Iglesias AJ, Barreiro J, Romero MJ. "Determinación de Tiroxina Libre en la Muestra de Sangre en Fase Sólida de la Tría Neonatal, con el Método DELFIA". INMUNOENSAYO/97. I Congreso Latinoamericano de Pesquisaje Neonatal y Enfermedades Hereditarias. https://www.researchgate.net/publication/318441096_Determinacion_de_Tiroxina_Libre_en_la_Muestra_de_Sangre_en_Fase_Solida_de_la_Tria_Neonatal_con_el_Metodo_DELFIA La Habana, Cuba. Septiembre 1997] no comercializado, pero si utilizado por otros en Argentina [Gruñeiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bosi G, Bergada C. Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. *J Med Screen* 2000;7(2):78-81], después se comercializaron otros inmunoensayos, para determinar T4 libre en ese espécimen, en Japón [Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:829-838], [Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Yamagami Y, Hirahara F. Overall usefulness of newborn screening for congenital hypothyroidism by using free thyroxine measurement. *Endocrine Journal* 2014;61(10):1025-1030].

La determinación de T4 libre, permite detectar el hipotiroidismo congénito, de cualquier origen con seguridad. Se está empleando desde hace años en algunos laboratorios [Lemonier F, Laroche D, Brouard J, Lecointre C, Travert G. Congenital hypothyroidism: Spontaneous evolution of Thyrotropin (TSH) and Free Thyroxin (FT4) during the first two weeks of life. In Proceedings III International Society for Neonatal Screening. Ed Levy HL, Hermos RJ, Grady GF. Boston 1996 pp 234-235], cuando la TSH está elevada, como medio para disminuir el número de repeticiones de toma de muestra y adelantar la fecha de inicio del tratamiento [Lemonier F, Masson J, Laroche D, Travert J, Travert G. Free Thyroxin measured in dried blood spots from normal, low-birth-weight, and hypothyroid neonates. *Clin Chem* 1991;37(12):2114-7], por ser un método de eficacia discriminante excelente.

Conocimos en 1993 un caso de HC, diagnosticado intraútero en la semana 26, por la ecografía y tratado inyectando L-tiroxina en el cordón umbilical en el Hospital Xeral de Vigo. La TSH neonatal fue 23 µUI/mL.

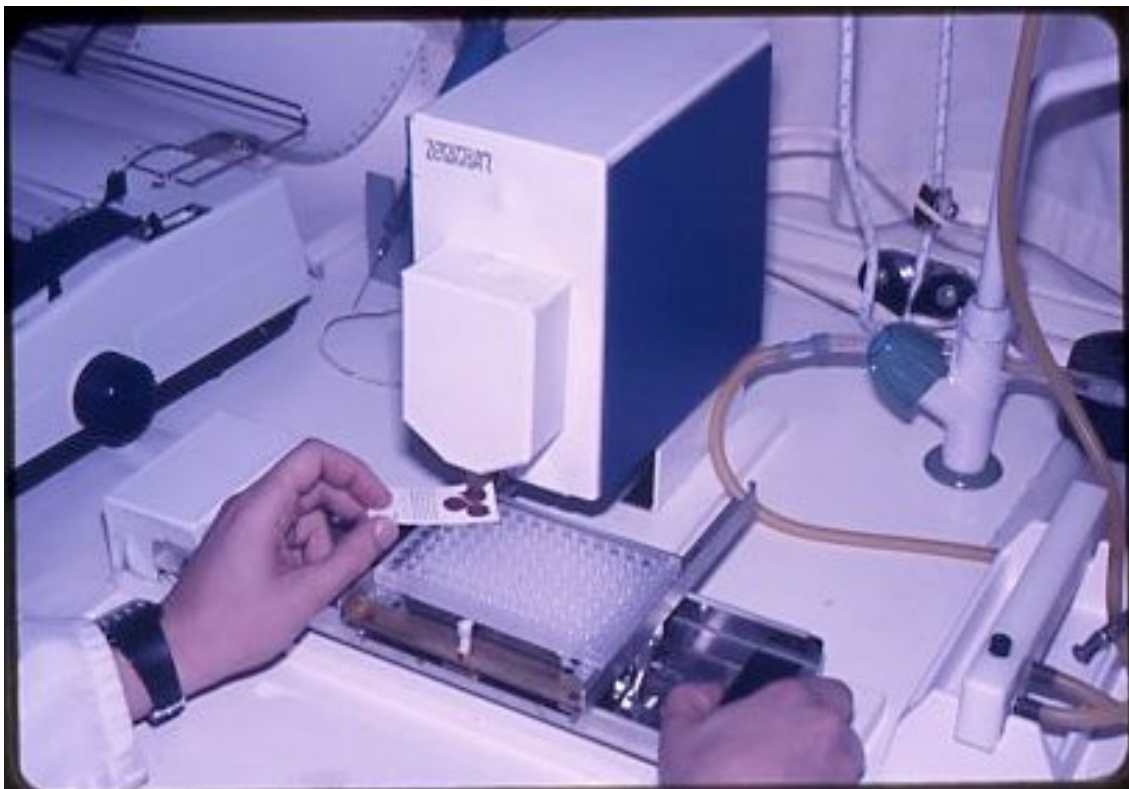


Figura 16. Primer troquelador, para cortar discos de 3 mm de diámetro y depositarlos en placas de microtitulación del ensayo DELFIA®, construido por el primer autor y su amigo Carlos R. Baltar, el soporte para desplazar la placa de derecha a izquierda, pocillo a pocillo, lo facilitó IZASA (José María Vales, Pedro Bas y Fernando Busch), con la mano derecha se accionan sendos dispositivos, para disparar el troquel y cambiar al pocillo siguiente; al completar la primera fila, se mueve la placa a la derecha y se empuja el pivote en el centro de la lámina de latón delantera, a una segunda muesca y así sucesivamente; el tablero de la base lo pusieron en el taller de mantenimiento del Hospital. En aquel entonces, el fabricante del inmunoensayo no disponía de instrumento comercial, para hacerlo. El segundo autor lo utilizó diariamente, durante varios años.

La imagen de la derecha, muestra el segundo fluorómetro de que dispusimos, (inicialmente cedido, después adquirido a IZASA, antes de que dejara de representar al fabricante) la trompa de vacío y peine para el lavado de la placa y el montaje para izar la disolución de lavado, empleando elementos de la navegación a vela.



Podemos decir que el nexo entre los procedimientos y el Programa inicial, con lo actual, lo constituye la gran importancia que tiene la orina en papel (espécimen de Berry-Woolf), tomada simultáneamente con la sangre, en el esquema de trabajo y organización del Programa de Tría Neonatal.

Resultados

Los números en rojo y cursiva, son datos bajo revisión, están pendientes de confirmar.

CASOS ANUAIS DETECTADOS EN GALICIA		Data inicio	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL inicio	Frecuencia normalizada	
Nº Nacimientos Residencia Galicia	Nº Nenos Analizados	1978	43.751	41.057	39.154	36.300	34.214	32.049	30.537	28.427	26.178	25.824	24.558	23.592	22.501	21.927	21.633	21.284	19.683	18.799	18.597	18.683	18.538	17.784	586.070		
		1978	394	6.713	12.933	17.851	20.847	20.837	18.172	18.594	18.478	19.668	21.676	21.031	20.286	20.650	20.354	21.148	19.014	18.365	18.376	18.353	18.238	17.489	390.457		
		1978	432	7.543	14.531	20.057	23.424	23.412	20.418	20.892	20.762	22.099	23.408	23.533	23.420	23.696	23.865	24.393	22.075	21.439	21.702	21.259	21.093	1.076	444.529		
		1978	1%	16%	33%	49%	61%	65%	60%	65%	71%	76%	88%	89%	90%	94%	94%	99%	97%	98%	99%	98%	98%	98%	67%		
Mostras Neno	Fenilcetonuria (PKU)	1978	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,16	1,14	1,14	25	15.618
		1978	2				3				1	2	4	1	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2	25	390.457	
		1978	1			1					1	1			1										5	78.091	
		1978	1	2		2	1	2	1		2	1	1		1										14	27.890	
Acidemia Metilmalónica (MMA)	Hipoproteinemia Convénito (CH)	1978																							4	97.614	
		1980	2			4	4	9	11	7	3	7	14	5	15	6	7	10	4	10	7	6	5	8	144	2.662	
		1980	2			4	4	9	11	7	3	7	14	5	15	6	7	10	4	10	7	6	5	8	144	2.662	
		1980	2			4	4	9	11	7	3	7	14	5	15	6	7	10	4	10	7	6	5	8	144	2.662	
Déficit de Biotinidasa (BIOT)	Citruinemia (CIT)	abr-87																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Homocistinuria Clásica (HCY)	Deficiencia Primaria de Carnitina (CUD)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Déficit 3-OH Acil-CoA Deshidrogenasa cadea longa (LCHAD)	Déficit Acil-CoA-deshidroxenasa cadea media (MCAD)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Déficit Acil-CoA-deshidroxenasa cadea moi longa (VLCAD)	Déficit de 3-OH-3-Metilglutiril-CoA Liasa (HMG)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Déficit de la proteína trifuncional (TFP)	Acidemia Glutámica Tipo I (GA I)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Acidemia propiónica (PA)	Acidemia Isovalérica (IVA)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Acidemia Isovalérica (IVA)	Déficit de betaketotilolasa (BKT)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Déficit múltiple de carboxilasas (MCD)	Fibrose Cística clásica (CF)	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Total 1	Alcaptonuria	ene-03	1	2	6	7	8	10	13	10	8	11	16	6	17	9	8	13	4	13	8	7	8	12	197	1.982	
		1978	1			1																			1	390.457	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Tirosinemia TIPO III	Galactosemia (Def. galactosquinasa GALK)	1978																							4	97.614	
		1978																							382	1.022	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Cistinuria Infantil	Déficit de Acil-CoA-Deshidroxenasa cadea corta (SCAD)	1978	2	4	1		8	6	8	1	6	13	24	31	63	71	38	11	20	15	25	15	15	6	382	1.022	
		1978	2	4	1		8	6	8	1	6	13	24	31	63	71	38	11	20	15	25	15	15	6	382	1.022	
		1978	2	4	1		8	6	8	1	6	13	24	31	63	71	38	11	20	15	25	15	15	6	382	1.022	
		1978	2	4	1		8	6	8	1	6	13	24	31	63	71	38	11	20	15	25	15	15	6	382	1.022	
Déficit de 3-metilcrotinil-CoA Carboxilasa (MCC)	Total 2	1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Hiperfenilalaninemia (HPHE)	Hiperfenilalaninemia sen clasificar (TYR)	1978																							387	1.009	
		1978																							30	13.015	
		1978																							0	0	
		1978																							0	0	
Tirosinemia Transitoria	Diabete Mellitus	1978																							214	1.825	
		1978																							3	130.152	
		1978																							2	195.229	
		1978																							1	390.457	
Glucosuria	Hiperiglicinemia non Cetósica (NKHG)	1978																							1	390.457	
		1978																							1	390.457	
		1978																							4	97.614	
		1978																							1	390.457	
Hiperiglicinemia	Acidemia Metilmalónica Transitoria	1978											</														

[illegible]

CASOS ANUAIS DETECTADOS EN GALICIA	Data inicio	TOTAL 1978-2018	Frecuencia normalizada
Nº Nacementos Residencia Galicia		973,222	
Nº Nenos Analizados		779,079	
Nº Mostras		911,943	
Cobertura Residencia		80%	
Mostras/Neno		1,17	
Fenilcetonuria (PKU)	1978	61	12.772
Tirosinemia tipo I (TYR I)	1978	4	194.770
Galactosemia (Def. gal-1-P-uridil-transferasa GALT)	1978	20	38.954
Leucinose (MSUD)	1978	25	31.163
Acidemia Metilmalónica (MMA)	1978	22	35.413
Hipotiroidismo Congénito (CH)	1980	316	2.443
Déficit de Biotinidasa (BIOT)	abr.-87	8	79.919
Citrulinemia (CIT)	jul.-00	3	126.363
Homocistinuria Clásica (HCY)	jul.-00	1	379.089
Deficiencia Primaria de Carnitina (CUD)	jul.-00	2	189.544
Déficit 3-OH Acil-CoA Deshidroxenasa cadea longa (LCHAD)	jul.-00	4	94.772
Déficit Acil-CoA-deshidroxenasa cadea media (MCAD)	jul.-00	21	18.052
Déficit Acil-CoA-deshidroxenasa cadea moi longa (VLCAD)	jul.-00	5	75.818
Déficit de 3-OH-3-Metilglutaril-CoA Liasa (HMG)	jul.-00	3	126.363
Déficit de la proteína trifuncional (TFP)	jul.-00	0	—
Acidemia Glutárica Tipo I (GA I)	jul.-00	8	47.386
Acidemia propiónica (PA)	jul.-00	3	126.363
Acidemia isovalérica (IVA)	jul.-00	1	379.089
Déficit de betaketotiolasa (BKT)	jul.-00	0	—
Déficit múltiple de carboxilasas (MCD)	jul.-00	0	—
Fibrose Cística clásica (CF)	ene.-03	33	11.488
Total 1		540	
Alkaptonuria	1978	5	75.818
Tirosinemia TIPO III	1978	1	379.089
Galactosemia (Def. galactoquinasa GALK)	1978	12	31.591
Cistinuria Infantil	1978	194	4.016
Déficit de Acil-CoA-Deshidroxenasa cadea corta (SCAD)	jul.-00	18	21.060
Déficit de 3-metilcrotonil-CoA Carboxilasa (MCC)	jul.-00	9	42.121
Total 2		239	
Hiperfenilalaninemia (HPHE)	1978	99	3.829
Tirosinemia sen clasificar (TYR)	1978	1	379.089
Tirosinemia Transitoria	1978	598	634
Diabete Mellitus	1978	3	126.363
Glucosuria	1978	2	189.544
Hiperglicinemia non Cetósica (NKHG)	1978	4	94.772
Cistationinemia	1978	1	379.089
Acidemia Metilmalónica Transitoria	1978	5	75.818
Dibasicaminoaciduria	1978	1	779.079
Hipotiroidismo Transitorio (Tra-la Reaval.)	1980	8	47.386
Hipertirotropinemia Transitoria	1983	163	2.326
Galactosemia (Def. epimerasa GALE)	2002	3	126.363
Deficiencia Parcial de Biotinidasa	abr.-87	17	22.299
Aciduria Mevalónica	jul.-00	1	379.089
Aciduria Arxinosuccínica (ASA)	jul.-00	2	189.544
Déficit Ornitina transcarbamilasa (OTC)	jul.-00	2	189.544
Arxininemia (ARG)	jul.-00	1	379.089
Aciduria piroglutámica (5-Oxoprolinuria) PGA	jul.-00	1	379.089
Acidemia Formiminoglutámica (FIGLU)	jul.-00	6	63.181
Hidroxiprolinemia	jul.-00	2	189.544
Hiperprolinemia	jul.-00	7	54.156
Hipermetioninemia	jul.-00	16	23.693
Acidemia Glutárica Tipo II (GA II, MADD)	jul.-00	1	379.089
Sialidosis	jul.-00	5	75.818
Acidose láctica congénita	jul.-00	3	126.363
Butirilcarnitinemia	jul.-00	2	189.544
Déficit do cofactor do Molibdeno	jul.-00	1	379.089
Aciduria D-2-Hidroxiglutámica	jul.-00	0	—
Fibrose Cística incerta	ene-03	9	42.121
Otras Asociadas a CFTR	ene-03	23	16482
Total 3		987	
Total xeral		1766	441

Metodología

Los métodos que se empleaban a mediados de los 70 en Madrid (M. Ugarte y M.J. García Muñoz –Figura 17-) y Barcelona (A. Maya) fueron los que se utilizaron mayoritariamente en los Laboratorios que fueron creándose en el resto de España, con la excepción de Aragón (Laboratorios de Zaragoza) y Vascongadas (Laboratorio de Bilbao), que emplearon el ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie (BIA). Por lo que podemos decir que en España la tría neonatal arrancó con métodos “multiplexed”.

Los programas que nacieron en España en los 70, con las excepciones de Aragón y Vascongadas, nacieron simultaneando la sangre y la orina y cuando se variaron las fechas de toma de muestras, adelantándolas, se hizo para ambas muestras. Esto no sucedió en otros países, por ejemplo en la Columbia Británica¹⁸⁹, la sangre en papel inició su andadura (muestra más precoz) independientemente de la orina y mantuvo el programa urinario iniciado en 1971 en Vancouver; igual pasó en Massachusetts, que mantuvo algún tiempo el programa urinario iniciado en Boston¹⁹⁰ después del de la sangre; estos programas urinarios desaparecieron, el de Massachusetts, que nació en 1966, se interrumpió¹⁹¹ después de 25 años de experiencia; se mantiene el de Quebec en Sherbrooke¹⁹², algunos más en Japón y posiblemente otros. **Los programas que continúan la práctica de la tría urinaria, recientemente han recibido ímpetu renovado, por la aplicación de la MS/MS “multiplex”, para la detección de algunos errores innatos del metabolismo, difíciles de detectar en sangre^{192, 193} como es nuestro caso, en que además de analizar la orina por MS/MS, la podemos emplear para detectar desordenes lisosomales, con técnicas fluorométricas y absorciométricas (colorimétricas)** [Fidalgo López J, Alonso-Fernández JR. PENEIRADO NEONATAL DAS ENFERMIDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL EMPREGANDO OURIÑOS ENXOITADOS EN PAPEL: O rexurdimento das mostrás de ouriños para o diagnóstico das glicosfingolipidoses. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26566.68160> Conference: October 2016. Lugo, Galiza (Spain) - Scientific divulgation - Xornada de divulgación científica "Primeiros pasos na ciencia", At Lugo, Galicia, Spain].

Y en detección de hiperplasia suprarrenal congénita [Alonso-Fernández JR. Pregnanetriolone in paper-borne urine for neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: The place of urine in neonatal screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:99-102 <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.08.006>].

En Cardiff, donde nació el primer Programa Oficial de Tría Neonatal en 1958⁵⁹,

se empleó para detectar fenilcetonuria, una cromatografía en papel ascendente del ácido o-hidroxifenilacetico en orina, desde 1962¹⁹⁴. En 1970 el Programa se extendió a la totalidad de Gales (47,000 recién nacidos/año). Se comenta en ese trabajo que el 20% del costo del programa se debe al test de galactosúria, con un ensayo a la gota que emplea galactosa oxidasa. Parece un método insatisfactorio y caro para tría de galactosemia, particularmente porque el espécimen de orina no se toma hasta los 10 o 14 días de vida. Sin embargo, lo mantenían, a petición de los pediatras del área. Como en Gales, nosotros siempre respondemos por correo postal, tanto “normales”, como solicitud de repetición de toma de muestras, como sospechosos de patología, en el último caso después de contactar con el médico, que da la primera alerta a la familia. En 1973¹⁹⁵ en Cardiff, se introdujo la muestra de sangre, haciendo cromatografía en capa fina del eluato¹⁹⁶, para detectar fenilcetonuria; en 1974 se extendió a todo Gales, adelantando la toma de muestra de 10 a 14 días, a 6 a 10 días. Igual que nosotros en las sospechas de tirosinemia transitoria, dan al bebé 100 mg diarios de ácido ascórbico durante una semana y recogen la segunda muestra de orina. Inicialmente usaron glucosa y galactosa oxidasa (*Glucostat y Galactostat, Worthington Biochemical Corp.*) en el ensayo de glucosuria y galactosuria –a esto nos referimos en páginas 93, 122-124 y más adelante 174-180-. Esto además de caro produce muchos falsos positivos. El reactivo de Benedict adecuadamente adaptado, resultó apropiado. Las segundas muestras repetidas, con reductores positivos, las sometían a cromatografía en capa fina, para identificar el azúcar presente. (No sabemos ni cuando, ni porque desapareció el Programa Urinario de Tría Neonatal en Gales, intentamos ponernos en contacto con el Dr. Don M. Bradley, actualmente jubilado, a través de sus continuadores en el Laboratorio de Cardiff, que no saben nada del Programa Urinario y a través de los responsables del correo-e. de la Universidad de Cardiff, que le han reenviado nuestro correo, pidiendo esta información, a él y al Dr. Evelyn P. Parsons, también jubilado, que publicaron en 2008 “Newborn Screening Programmes” en Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net, sin respuesta. Conocemos un trabajo de estos dos autores “Newborn Screening Wales” *Welsh Paed J* 2003;**19**:46-51,

donde dicen que el Programa de Gales incluye fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, distrofia muscular de Duchenne {que hasta 2014 no tuvo tratamiento} y fibrosis quística; se remontan al año 1970 en su relato y choca el hecho de que Bradley publicara los artículos citados con las referencias [189] y [195] en 1972 y 1975 sobre el Programa Urinario y no digan nada sobre él en 2003, salvo unas palabras para referirse a la detección de fenilcetonuria con la muestra de orina en los inicios. Lo intentamos a través del Dr. Graham Shortland, Consultant Paediatrician and Specialist in Inherited Metabolic Disease, University Hospital of Wales, Cardiff; que nos remitió al Dr. Stuart Moat, también ignorante en el asunto –es posible que no tengan justificación para el abandono de la muestra de orina en papel, nosotros tuvimos que realizar, a finales de marzo de 2015, una campaña pública, mediante una petición en Change.org, con apoyo de los medios de comunicación, para evitar que la Administración Sanitaria, la suprimiera, en contra de la opinión de los que trabajan y trabajaron en el Programa, que resultó victoriosa a principios de abril-. En el ISNS 9th International Symposium, Moat y col. presentaron un nuevo ensayo desarrollado en Cardiff para tria neonatal de DMD, en el resumen [Moat S, Furu P, Korpimäki T, Hakala H, Polari H, Weeks I. *Int J Neonatal Screen* 2(5):22-23. 2016] dicen que la incidencia mundial estimada es de aproximadamente 1:5000 varones nacidos vivos y que el programa de tria neonatal de DMD en Gales estuvo operativo 21 años (1990-2011), utilizando un ensayo que mide la actividad enzimática en la mancha de sangre en papel de creatina kinasa (CK); triaron un total de 343,170 RN varones, encontrando 145 casos con CK elevada, de los que confirmaron 56 con DMD; el programa de Gales fue interrumpido tras la retirada del sistema de garantía de calidad externo y debido a la falta de disponibilidad de los reactivos utilizados; este programa fue el segundo más grande en el mundo, pero fue el más completo con respecto a los datos de seguimiento / resultados; este estudio a largo plazo había identificado hasta entonces 15 casos falsos negativos; es difícil evaluar las tasas de falsos negativos en otros programas, ya que la gran mayoría eran pequeños y estaban operativos por periodos cortos o no registraron tales casos; dicen que los ensayos existentes de CK en TN no son específicos, ya que se mide la actividad CK total y CK es una isoenzima y es la isoforma CK-MM que se encuentra predominantemente en el músculo esquelético, la que está elevada

en RN varones con DMD; añaden que hay un renovado interés en la puesta en marcha de la detección de DMD, ya que la intervención temprana con esteroides mejora los resultados y con la perspectiva de las terapias moleculares en el horizonte. Se propusieron desarrollar un inmunoensayo sensible y específico para detectar elevación de CK-MM en TN; lo hicieron encontrando las concentraciones de CK-MM en pacientes DMD (1217-9917 ng/mL, n=10), más altas que las observadas en los RN de la rutina (29-461 ng/mL, n=296); las concentraciones de CK-MM en muestras DMD correlacionan con la actividad CK; las concentraciones de CK-MM en la población normal se separan bien de las concentraciones de fondo y de las de los DMD; adaptaron el ensayo al analizador PerkinElmer GSP con un CV interensayo <10%; llegan a la conclusión de que la elevación de CK-MM puede detectarse con seguridad en sangre en papel y la adaptación en un analizador comercial de inmunoensayos, permite una tria neonatal robusta de alto rendimiento para DMD, que es lo que están haciendo. La caracterización del procedimiento, la hacen en un trabajo publicado en 2017 [Moat SJ, Korpimäki T, Furu P, Hakala H, Polari H, Meriö L, Mäkinen P, Weeks I. Characterization of a Blood Spot Creatine Kinase Skeletal Muscle Isoform Immunoassay for High-Throughput Newborn Screening of Duchenne Muscular Dystrophy. *Clin Chem* 2017;**63**(4):908-914 <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.268425>], entre otras cosas dicen, que el ensayo de tria ideal, necesita ser sensible, específico y robusto. Que el inmunoensayo es una de las principales tecnologías analíticas utilizadas en laboratorios de tria neonatal y ofrece el potencial de una mayor sensibilidad, especificidad y estabilidad, que los análisis basados en el uso de la actividad enzimática. Además, el inmunoensayo proporcionaría una estandarización y trazabilidad mejoradas frente a un ensayo basado en la actividad enzimática que es más dependiente de las condiciones de ensayo. En otro lugar, indican que se ha informado que la actividad de la enzima CK en TN, es relativamente inestable y las actividades pueden disminuir un 30% en una semana desde la recogida de muestras, cuando se almacenan a temperatura ambiente, con humedad normal en el aire; en contraste, la concentración de CK-MM en TN medida en el inmunoensayo decrece solamente el 13% a los 8 días y el 21% a los 34 días, a temperatura ambiente con humedad ambiente, reflejando mayor estabilidad de los epitopos moleculares en relación con la actividad enzimática funcional.

Un trabajo realizado en USA [Al-Zaide SA, Lloyd-Puryear M, Kennedy A, López V, Mendell JR. A Roadmap to Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Neonatal Screen* 2017;3,8 <https://doi.org/10.3390/ijns3020008>], presenta la situación en el país, son los padres, a través del Proyecto Padres de Distrofia Muscular (PPMD), los que promueven el que se tome en consideración la cuestión, fomentando fuertes colaboraciones con socios privados y públicos en torno a la infraestructura clínica de DMD y el desarrollo de recursos; comentan la falta de evidencia suficiente para la toma de decisiones y que la mayoría de los trastornos considerados para tria neonatal son muy raros y que el conocimiento de la población “normal” es limitado y las decisiones se basan generalmente en tamaños de muestra pequeños y por lo tanto, a menudo sesgados; describen el estudio piloto de tria de DMD en Ohio entre 2007 y 2011, patrocinado por el CDC, con la cofinanciación de PPMD y los Institutos Nacionales de Salud (NIH), haciendo la tria inicial midiendo actividad de creatina quinasa, seguida por aislamiento del ADN y análisis de genes *DMD* en la misma mancha de sangre seca; se plantean ahora, en California con financiación de PerkinElmer y el trabajo del PPMD con los centros involucrados, hacer un estudio con las muestras en papel de los afectados del Biobanco, empleando el inmunoensayo; en este trabajo se menciona como posible terapia el empleo de la técnica **CRISPR/Cas9, que tiene origen español** [descrita inicialmente en 1993 por el biólogo **Francisco Juan Martínez Mojica (Elche, 1963)**, profesor de microbiología en la Universidad de Alicante –firma habitualmente, **Francisco JM Mojica-**, acuñó el acrónimo **CRISPR** que es: **Clustered Regularly Interspaced Short Polindromic Repeats** –repeticiones palíndromas, que a veces forman un palíndromo imperfecto, cortas, agrupadas y regularmente espaciadas-; puso sobre el asunto a dos profesoras, **Jennifer Doudna (Washington DC USA, 1964)** química, profesora de química y biología celular y molecular de la Univ. de California en Berkeley y **Emmanuelle Charpentier (Juvisy-sur-Orge, Francia, 1968)** bióloga, profesora de microbiología en la Univ. de Umeå, en Suecia y directora de investigación del Instituto Max Plank en Biología de la Infección en Berlín, que investigaron cómo funcionaba, a las que le dieron el Premio Princesa de Asturias de 2015 y el Jurado ignoró al iniciador, que lo hizo estudiando bacterias extremófilas halófitas de las salinas de Santa Pola en Alicante, no lo buscaba, pero supo verlo y descifrarlo. Él continúa con su línea de investigación, al margen del hallazgo. El trio recibió el Premio Fronteras del Conocimiento en su novena edición de 2016, que les fue entregado el 15/06/2017].

Recientemente esta terapia ha progresado, ver Long C y col. Correction of diverse muscular dystrophy mutations in human engineered heart muscle by single-site genome editing *Sci Adv* 2018;4: eaap9004 31 January 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796795/pdf/aap9004.pdf>

Una publicación hecha en USA, pensamos que para mitigar la falta de evidencia suficiente en la toma de decisiones, a menudo sesgadas; presenta un proyecto para involucrar a pacientes con enfermedades raras y sus cuidadores, para mejorar los métodos de desarrollo de guías clínicas [Khodyakov D, Kinnett K, Grant S, Lucas A, Martin A, Denger B, Peay H, Coulter I, Fink A. Engaging Patients and Caregivers Managing Rare Diseases to Improve the Methods of Clinical Guideline Development: A Research Protocol. *JMIR Res Protoc* 2017;6(4):e57,1-10 <https://doi.org/10.2196/resprot.6902>]; en el participa el PPMD y parte como ejemplo de la DMD {ver también la página 176}.

Otros trabajos se ocupan de los aspectos nutricionales en DMD [Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional Challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients* 2017;9:594 <https://doi.org/10.3390/nu9060594>] y de los progresos en terapia genética de DMD [Chamberlain JR, Chamberlain JS. *Molecular Therapy* 2017;25(5):1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.02.019>].

Una revisión de enero de 2018 [Lloyd-Puryear MA, et al. Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening, a Case Study for Examining Ethical and Legal Issues for Pilots for Emergin Disorders: Considerations and Recommendations. *International Journal of Neonatal Screening* 2018;4,6; <https://doi.org/10.3390/ijns4010006>], repasa los criterios y normas que hay para incluir una condición o enfermedad en los Programas de Tría Neonatal, los de la OMS, de USA, de la Unión Europea, etc.; toma como ejemplo de cómo se debería hacer, el caso de la DMD, comenta el hecho de que la tercera parte de los afectados con DMD, se deben a mutaciones de novo, lo que complica el estudio, además de la complicación de que está ligado al X, a pesar de lo cual puede afectar la calidad de vida de las mujeres, por lo que se ha de considerar incluirlas en la tría neonatal.

En el Reino de España mantenemos el programa urinario, simultaneo con el de sangre en Galicia y Murcia -recientemente en Cataluña, piden la muestra de orina en papel, para hacer pruebas de segundo nivel (tier), cuando en la muestra de sangre inicial aparece una alarma de alguna posible patología-; algunos se eliminaron por las Autoridades Sanitarias, en contra de la opinión de los facultativos que trabajaban en ellos, posiblemente esas Autoridades desconocían, que programas urinarios que cesaron su actividad en otros países, no eran simultáneos con el de sangre, lo que encarecía su coste, que siendo simultaneo, poco gasto adicional supone, mejorándolo sensiblemente. La muestra de

orina, nos permitió y permite detectar, entre otras, alcaptonuria y ácidemias metilmalónicas y etilmalónicas (Figuras 7, 8, 9 y 10), además de ayudar en la detección de tirosinemias (Figura 6).

Desde 2003 incluido, en Galicia [*Actualización do programa galego para a detección precoz de enfermidades endócrinas e metabólicas en período neonatal. Resultados 1995-2006* Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública, 2008. [» https://dialnet.unirioja.es/descarga/libro/516184.pdf](https://dialnet.unirioja.es/descarga/libro/516184.pdf) 35 pp], las muestras de orina y sangre se toman al tercer día de vida; hasta entonces se tomaban entre el 5º y 8º día de vida⁶⁹. El disponer del espécimen de orina tan precoz, nos permite abordar muchas detecciones neonatales a tiempo para un diagnóstico y tratamiento eficaz.

Se pueden encontrar más datos de los primeros tiempos del Newborn Screening en España en el libro que publicó el Real Patronato en 1998¹⁹⁷ y de los años posteriores en la página web: www.seqc.es/articleview/239/1/192/, comprobada en diciembre de 2008, los datos de 2006-2013 y anteriores están también en la página web de AECNE: www.aecne.es, con la salvedad ya indicada, que en el registro de casos de fenilcetonuria en España hasta 1987, se tuvo especial cuidado en excluir las “hiperfenilalaninemias no fenilcetonuria”, lo que está mal reflejado en esa Web.

Epilogo

Louis I. Woolf inicia el trabajo sobre errores innatos del metabolismo en el Organic Chemical Research Laboratory, The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, Londres, Hospital en el que **Sir Archibald Garrod** fue un miembro activo del staff, desde 1892 a 1913, cuando describe algunos “Errores Innatos del Metabolismo” e introduce este concepto¹⁹⁸.

Desde noviembre de 2015, está en ResearchGate, como LouisI Lisaacdston Woolf. Su nombre completo es Louis Isaac Woolf

Post escritos. J R Alonso Fernández

1.- De la lectura de un artículo de 2007 ¹⁹⁹ realizado en nuestro Centro puede interpretarse erróneamente que la **leucinosis “jarabe de arce”** (MSUD) no se triaba en nuestro Laboratorio hasta la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). La leucinosis fue la primera patología que se detectó precozmente en el Laboratorio en 1978, el año en que inició su funcionamiento. A la llegada del MS/MS, la leucinosis fue triada por ambos métodos, MS/MS y cromatografía en papel de aminoácidos en sangre, durante más de un año; de los tres casos descritos en el artículo mencionado, uno se dio mientras convivieron los dos procedimientos y fue detectado por la cromatografía en papel ⁶⁷ antes de que se obtuviera el resultado de MS/MS. En total hemos detectado leucinosis en 21 recién nacidos, pertenecientes a 16 familias (1 en 32.591 hasta 31 de diciembre de 2013, páginas 137-140). De los 14 detectados antes del año 2000, solamente 2 sobrevivieron a la UCI neonatal, ninguno de los 2 ingresó en nuestro Hospital. Los 4 detectados a partir de 2000 hasta 31/12/2013 ingresaron en nuestro Hospital y son seguidos desde entonces, encontrándose bien; 1 nacido en 2010, que estaba ingresado en otro hospital, falleció en la UCI. Los resultados del laboratorio pueden ser útiles incluso cuando llegan después del fallecimiento, en el único caso que se dio, sirvieron para cambiar el certificado de defunción; el conocer el resultado permite el consejo genético y un beneficio para la familia, lo que no existiría de no haber triado al recién nacido; esto contradice el criterio de que debe existir un periodo de latencia detectable, presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo, como para que el programa pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención y descartar introducir la detección cuando un importante número de casos debutan antes de obtener o de que estén disponibles, los resultados de la tria neonatal, tener el diagnóstico después del debut facilita el tratamiento inmediato e incluso después de la muerte tiene beneficio, lo que generalmente se ignora. Se puede deducir de nuestros resultados, que esto no funcionó en más de una familia, pero de no existir, se daría otro caso, que sepamos.

2.- Después de enviar al Profesor **Louis I Woolf por correo-e.** dos versiones reducidas, de distinta extensión, en inglés (la más reducida fue posteriormente publicada en *Journal of Medical Screening*²⁰⁰ -incluye alguna información no reflejada aquí-), de este escrito en las que se omitieron los datos locales, para los que se redactó otro artículo en inglés²⁰¹ (con algunos datos no contemplados ahora), recibimos un correo-e. de Louis I Woolf, el 24 de junio de 2009, en el que agradecía los artículos y decía que estaba más que impresionado (por no decir sobrepasado) por la meticulosa recogida de datos. Decía, estoy realmente muy agradecido por tener estos artículos sobre mí.

Nos hace una puntualización,

“Un punto menor: la condición que llamo “tirosinosis” es ahora conocida como “tirosinemia tipo I” y es triada en los neonatos. El nombre tirosinosis fue adoptado en una conferencia en Noruega en 1965 (mi nombre original fue el chapucero “disfunción hepato-renal congénita”). Les envío una copia de los proceedings de la conferencia, la cuestión de la nomenclatura es tratada en las conclusiones. Dado que la condición es causada por acumulación del tóxico, ácido maleilaceto-acético y la producción de tirosina y sus metabolitos fenolicos es un fenómeno secundario, ningún nombre es exacto”.

En las conclusiones del Symposium en el que tuvo un papel destacado¹⁰⁶ ya avisaba de que sin conocer la etiología era difícil acertar con el nombre. La lectura de los proceedings del Symposium nos llevó a tres trabajos de Woolf desconocidos por nosotros, en total añadimos 10 referencias bibliográficas y los dos pies de página que están entre corchetes.

3.- --La Federación Española de Fenilcetonuria y Otros Trastornos Metabólicos (PKU y OTM), propició y dio soporte al estudio **“Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso”**. Editado en 2010 por el Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social [NIPO: 842-10-010-2 Depósito Legal: M-25468-2010]. Tiene como objetivo principal aportar el conocimiento y la experiencia de los profesionales implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias, para la prevención de las consecuencias de estos defectos. Consta de 123 páginas. <https://docplayer.es/8658767-Programas-de-cribado-neonatal-en-espana.html>

--En 2011 se publicó: ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA Comisión de Diagnóstico Perinatal Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular www.seqc.es/docs/Comisiones/Diagnostico_Perinatal/Programas_Cribado_Enfermedades_incluidas_Espana.pdf

--En 2013 la Agència de Salut Pública de Catalunya publicó un Informe de revisió del Programa de cribratge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya. Antecedents i proposta d'ampliació. Dipòsit legal B. 28889-2013. Consta de 35 páginas. <http://hdl.handle.net/11351/1194>

--En 2017 se publicó “Origen de los programas de cribado neonatal en España. *Origin of newborn screening programs and their beginnings in Spain*”. <https://doi.org/10.2398/ASSN.0012> Vicente E, Casas L, Ardanaz E. *An Sist Sanit Navar* 2017;**40**(1):131-140. Sigue bastante al pie de la letra la monografía que citan en la referencia 26, que es la 1ª edición de esta. Es una buena recesión, con alguna aportación ajena.

--En junio de 2017 se publicó el documento, firmado por 73 organizaciones, RECOMENDACIONES PARA LA BÚSQUEDA DE SOLUCIONES EN EL ÁMBITO DE LAS ENFERMEDADES RARAS, dirigido a los responsables de políticas sanitarias en España. http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/documento_de_recomendaciones_eerr_-_junio_2017.pdf

--Castilla-La Mancha Orden 138/2018, de 21 de septiembre, de la Consejería de Sanidad, por la que se regulan las enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas objeto de detección precoz en los recién nacidos. [2018/11022] <https://www.sjis.net/documentos/legislativa/536802.pdf>

Existe más documentación sobre los Programas de Tría Neonatal en el Reino de España, accesible en la “Red”.

4.- Diane B. Paul, a la que descubrimos algunas cosas, conoció esta monografía en 2006, por medio de un redactor de artículos científicos en inglés, Ian Charles Coleman, de la Universidad de Santiago de Compostela y nos indicó artículos de Jervis, relativos a su intento de tratamiento dietético de la fenilcetonuria y la reseña de The New York Times, del American Chemical Society Meeting de 1939, en el que Block y Jervis hablan de la posibilidad del tratamiento dietético.

Ya entonces nos habló de su intención de visitar a los protagonistas de la historia de la fenilcetonuria y posteriormente supimos de su visita, con nuestra información, incluyendo su bibliografía, a Woolf el 15 de junio de 2009 en Vancouver, al que encontró en plenas facultades y pendiente de una operación de cadera.

Parece que no hablaron de la tirosinemia y de la Dra. en Biología y Química, Grace Medes, de la que nos informó y descubrió, pocos días después de esa entrevista, a nosotros; la Dra. Medes fue homenajeada en Noruega, la tierra del Dr. Føling, que la presentó, en 1965 y parece que en USA no es muy conocido su trabajo pionero sobre la tirosinemia, al homenaje acudió y tuvo actividad destacada el Prof. Woolf, cuando trabajaba en la Universidad de Oxford, como ya se indicó. En el libro, al que nos referimos a continuación, no hay ninguna mención a este hecho.

Sabemos desde entonces de su intención de publicar un libro sobre la PKU, que conocimos en 2014, escrito junto con Jeffrey P. Brosco, editado por Johns Hopkins University Press, Baltimore, con el título “The PKU Paradox”, inicialmente pensaba en un título más largo. [ISBN 978-1-4214-1131-6 (pbk.: alk. Paper) – ISBN 1-4214-1131-8 (pbk.: alk. Paper) - ISBN 978-1-4214-1132 (electronic) – ISBN 1-4214-1132-6 (electronic)]. Recomendamos la lectura de este magnífico y muy bien documentado texto, en el que se encontrarán párrafos que son traducción literal de esta monografía.

En la página 38 encontramos un error (ya insinuado en la página 16), al atribuir a Block y Bolling la autoría del procedimiento de retirar aminoácidos aromáticos al hidrolizado de caseína, pasándolos por carbón activo, cuando Woolf y col. (nuestra referencia [28]) claramente dicen que lo toman de G Schramm y J Primosigh, que describieron el procedimiento en 1943 (nuestra referencia [29]); en la página 233 “Notes to Pages 37-42”, la 8 dice que aunque Block virtualmente nunca es mencionado en conexión con la PKU, es el bioquímico que colaboró con George Jervis y propuso sin éxito desarrollar un hidrolizado de caseína bajo en fenilalanina una década antes de que la idea se le

ocurriera a Woolf; esto no parece ser la realidad, ya que como decimos, en la primera edición de su libro con Bolling de 1945, no citan el empleo de carbón activo para eliminar aminoácidos aromáticos, que había sido descrito en 1943 en alemán y sí lo citan en la segunda de 1951 (nuestra referencia [30]), cuando Woolf ya había propuesto emplearlo; como queda dicho plantearon públicamente la idea de la dieta en 1939, pero no supieron hacerlo.

El mismo error lo cometió uno de nosotros (JRA-F), en una publicación de 1998¹⁹⁷.

En la página 51 atribuyen el empleo de las manchas de sangre seca, troqueladas de papel de filtro a la idea adquirida por Guthrie de una historia de Sherlock Holmes, que resuelve un asesinato por medio de la tipificación de sangre en el papel secante de un escritorio; cuando la muestra de sangre en fase sólida, se viene usando en microbiología desde 1931 en que Alejandro Chediak en la Habana, Cuba, ejecuta la reacción microscópica de aclaramiento de Meinicke, para el diagnóstico de la sífilis, en una gota de sangre recogida en un portaobjetos, desfibrinada y seca [Chediak A. El diagnóstico de la sífilis practicado en una gota de sangre desecada y desfibrinada. *Revista Médica Cubana* 1932;**43**:947-959], en un artículo de 1937 Peter Dahr [Ist die Trockenblutprobe auf Lues nach Chediak Zuverlässig. *Dermatologische Wochenschrift* 1937;**104**:709-712] señala que el procedimiento de Chediak llegó a Europa en 1933, al Instituto de Higiene de Colonia, Alemania, de su mano; en 1935 en la Universidad de Graz, Austria, obtienen excelentes resultados con las muestras recogidas sobre telas [Wendlberger J, Schreiner K. Über Luesdiagnose aus einem einem eigetrockneten Tropfen Blut nach Chediak. *Dermatologische Wochenschrift* 1935;**101**(49):1539-1543]; K. D. Guo de Hanburg-Langenhorn, Alemania, en 1938 sustituye el portaobjetos por un papel secante, con lo que evita tener que desfibrinar, en el papel adsorbente no es posible la retracción del coagulo [Guo KD. Ein flißpapierverfahren zur Flokungsreaktion der Syphilis. I. Mitteilung. *Dtsch Med Wehr* 1938;**64**:675-677]; en 1950 R. B. Hogan y S. Busch en USA [Filter Paper Microscopic Test for Syphilis, or the FPM Test. A Preliminary Report. *J Vener Dis Inform* 1950; **31**:37-45], desarrollan lo que llaman ensayo microscópico en papel de filtro {filter paper microscopic test (FPM test), a partir de ahora los americanos ganan a los alemanes y ya no se llamará TBR, que eran las siglas en alemán}; en 1952 se comparan modificaciones del ensayo de Chediak y otros ensayos para detección de sífilis [Olansky S y col. A Comparison of Serologic Test. *Public Health Reports* 1952;**67**(6):563-572], en este estudio participa Chediak preparando y enviando el antígeno para su ensayo; Chediak es consultado desde el “Venereal Disease Research

Laboratory Public Health Service, Chamble, Ga (USA), donde estudian el ensayo e introducen modificaciones [Harris A y col. The Chediak Test – A Preliminary Report. *Public Health Reports* 1952;67(6):572-576]; desde entonces y ya antes, las muestras de sangre en papel secante han tenido amplia utilidad en microbiología –serología- y cada vez tienen más. También en microbiología, el antibiograma, desde los años 1950 emplea un elemento, el antibiótico, impregnado en discos de papel. Siguiendo en la microbiología y años atrás, Hideyo Noguchi (Inawashiro, Japón 1876 – Accra, Ghana 1928) adsorbía los antígenos en un trozo de papel de filtro [Noguchi H. A new and simple method for the serum diagnosis of syphilis. *J Exp Med* 1909;11(2):392-401], [Noguchi H. On the influence of the reaction and of desiccation upon opsonins. *J Exp Med* 1907;9(4):455-463], [Noguchi H. A homohemolytic system for the serum diagnosis of syphilis. *J Exp Med* 1918;28(1):43-67], entre 1902 y 1929 trabajó en los Laboratories of Rockefeller Institute for Medical Research y esporádicamente en el Laboratory of Biological Chemistry of Columbia University, en el Central Islip State Hospital, Nueva York y en el Statens Serum Institut de Copenhague, Dinamarca; donde realizan actualmente la Tría Neonatal.

En 1998, uno de nosotros (JRA-F) escribió¹⁹⁷, referente al espécimen de sangre en papel seca, “Existen precedentes sobre el uso de este espécimen: Bang sobre el 1900 desarrolló un micrométodo práctico y fiable para determinar azúcar en sangre, utilizando especímenes de sangre, 2 o 3 gotas adsorbidas en papel de filtro [#] [Schmidt V. Ivar Christian Bang (1869-1918). Founder of Modern Clinical Microchemistry. *Clin Chem* 1986;32(1):213-215]”. En el prefacio del libro “Dried Blood Spots. Applications and Techniques”, editado por Wenkui Li y Mike S. Lee; Wiley, en 2014 (ISBN: 978-1-118-05469-7), los editores dicen que el uso del papel de filtro para recogida del espécimen de sangre, puede retrotraerse un siglo, cuando Bang (1913), introduce un método de adsorber sangre en papel de filtro, para el análisis de glucosa [Bang IC. *Der Blutzucker*. JF Bergmann, Wiesbaden, 1913]. Schmidt en el artículo de 1986[#], dice que Bang fue el primero en ofrecer un micrométodo práctico para la determinación de azúcar en sangre, basado en la reducción de cobre y valoración yodométrica y que Bang menciona este método tan temprano como en 1907, pero que no publica hasta 1913 y en su ahora famoso libro de 1916 [Bang IC. *Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile*, JF Bergmann, Wiesbaden, 1916]



Louis I. Woolf poco después de la operación de cadera

Nos congratulamos de que sigan la misma línea argumental, respecto a Louis I. Woolf, que nosotros, al que dedican poco espacio y que presentamos por primera vez al Robert Guthrie Award de la International Society for Neonatal Screening, ISNS, en 2007 y que volvimos a presentar, sin éxito, en 2014 y 2015, para lo que recabamos el respaldo de la comunidad Iberoamericana de Tría Neonatal y alguno más. En el **ISNS 9th International Symposium, The Hague, The Netherlands, September 11-14, 2016**, John Adams, President & CEO. Canadian PKU and Allied Disorders. PCU et maladies apparentes. Canadá, con el que uno de nosotros (JRA-F), tuvo una agradable conversación el día 13, en una comunicación el día siguiente, dedicó considerable espacio a Louis I. Woolf, que es injustamente ignorado en este campo, como lo fue en las primeras comunicaciones de esta Reunión, cuando hacían referencias históricas; lo que puede comprobarse en este video de la intervención de V. Wiley el día 11, no disponemos del de la de J. Adams del día 14, sí de sus proyecciones:

<https://www.youtube.com/watch?v=wS2SRoyofMQ>

http://s05.qind.nl/userfiles/812/File/129_Adams%20Role_of_Families_in_Helping_drive_science_and_.pdf

Los mismos autores del libro, pero en distinto orden, publicaron en diciembre de 2013 [Brosco JP, Paul DB. The political history of PKU: Reflections on 50 years of Newborn Screening. *Pediatrics* 2013;132(6):987-989] un artículo en el que dicen que la fenilcetonuria es famosa, por ser ampliamente vista como una Victoria de la Medicina Científica, pero no citan a ningún científico que contribuyera a tal victoria, al tiempo que parece que dan carta de naturaleza a la existencia de una Medicina Acientífica. Mencionan la anomalía que supone en Estados Unidos, en donde el gobierno tiene un papel limitado en los cuidados médicos individuales y la PKU, siendo una condición rara, que requiere un tratamiento apropiado, después de analizar millones de niños, lo sea con el soporte del estado; siendo además una enfermedad de significado marginal en la salud pública, resulte objeto de un sistema sin precedentes para el análisis rutinario de recién nacidos y ahora adquiera estatus paradigmático en los dominios de salud pública y genética. Continúan con una serie de consideraciones sobre los Programas de Tría Neonatal y su ampliación y hacen referencia a los que comparan el tratamiento de la PKU con el de la diabetes.

5.- Brosco ya en 2006, junto con Mattingly y Sanders, escribe sobre el impacto de las intervenciones médicas específicas en la reducción de la prevalencia del retraso mental [Brosco JP, Mattingly M, Sanders LM. Impact of Specific Medicinal Interventions on Reducing the Prevalence of Mental Retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;**160**:302-309], este artículo es seguido por un editorial en el mismo número [Schalick WD. The Fog of War and the Declining Prevalence of Mental Retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;**160**:318-320, 2006]. Schalick se remonta al siglo XI para iniciar el editorial y recordar nuestras limitaciones, frente al optimismo desenfrenado por la esperanza de curación de los desórdenes médicos; optimismo, dice, impulsado por terapias revolucionarias y dramáticos saltos en su comprensión, la base de los Premios Nobel; del mismo modo afirma que poder disponer de agua potable, la producción de alimentos seguros y el saneamiento general son logros modernos; pero también dice que nuestra percepción también está impulsada por las guerras que se libran públicamente contra el cáncer, las drogas y el SIDA, porque están respaldadas al ser asuntos de alto perfil político. Comenta que a principios de los años sesenta, el Presidente Kennedy invocó una de esas guerras contra una condición que su propia familia había experimentado: Retraso mental (**RM**); John F. Kennedy y su hermana Eunice {casada con el diplomático Shriner y precursora de las Olimpiadas Especiales}, en particular, ayudaron a establecer un mandato para enfrentar este “gran problema de salud nacional”, que golpeó a 10 veces más personas que la diabetes mellitus y 600 más que la poliomielitis; dice que reunieron un panel presidencial de expertos para generar un informe y un plan de batalla para enfrentar el RM; menciona que en el mismo número, Brosco y sus colegas utilizan una mezcla de análisis histórico y epidemiológico; comenzando con la declaración de Kennedy, siguen con el impacto de la guerra contra 5 enfermedades infecciosas y 2 genéticas para evaluar el efecto general sobre la prevalencia del RM; dice que cuando comparan las estimaciones contemporáneas del RM de 1950 a 2000 y el impacto imputado de las prevenciones específicas de la condición, identifican una tendencia general a la baja del RM y disminuciones relativas para cada una de las 7 condiciones; el plan de batalla parecía tener un impacto en aquellas enfermedades prevenibles por medios convencionales, de manera optimista bajando la proporción del número total de casos del 16.5% al 0.005%; el problema es que los efectos específicos de las condiciones son un pequeño porcentaje de la tendencia general. Dice que el estudio es convincente en la exigencia de una medida económica de la *ceteris paribus* {“permaneciendo el resto constante”}; no

todas las cosas fueron iguales durante los 50 años estudiados; no es lo menos estático entre ellas el desarrollo de la neonatología y su profesionalización, imperativos para “rescatar” cada vez más prematuros; concomitantemente, el cuidado de niños con síndrome de Down se alteró con el crecimiento de la cirugía cardíaca pediátrica, clínicas multidisciplinarias y antibióticos; también dice que tampoco puede ser subestimada la legalización del aborto en su impacto de traer a término a los niños con variedad de discapacidades; hace la observación de que los autores evitaron deliberadamente tales condiciones e intervenciones; dice que esto es, por supuesto, el asunto de un debate acalorado y prolongado en USA, particularmente en torno a las discapacidades; añade que por último, la muy variada composición racial, en los últimos 50 años, proporciona diferentes bases genéticas a sus antes fuertemente inflexibles denominadores; los *ceteris* no eran *paribus*. Aclara que ciertamente el impacto de las iniciativas de base amplia, desde el folato hasta la suplementación con hierro y los programas de nutrición basados en el bienestar, como para las mujeres, los bebés y los niños, hasta el financiamiento fluctuante para la educación especial, desempeñaron un papel importante en el cambio de la epidemiología; lo mismo, dice, ocurrió con el cenagal en 50 años de cambios en las definiciones de RM y su aplicación variable en intervenciones como Head Start *{el inicio de la carrera}*; los autores se centran, dice, en el papel de tales esfuerzos más amplios para futuras campañas. Dice que los profesionales de la salud no suelen ponerse de acuerdo sobre el “éxito” de las guerras contra enfermedades, pero los científicos invariablemente ven los beneficios de la investigación básica; como el programa para llevar el hombre a la luna, con su resultante Tang *{es una bebida de frutas formulada en 1957 y utilizada por la NASA en 1962, durante un viaje espacial}*, los sensores cardiorrespiratorios de la unidad de cuidados intensivos y una miríada de otros dispositivos, estas guerras tienen beneficios imprevistos *{los autores de esta monografía, pensamos que el emplear términos bélicos nos lleva a recordar que la desgracia de las guerras también produce avances en la ciencia, bien para defenderse, que sería éticamente aceptable o para destruir vidas, lo que es inaceptable éticamente, aunque a veces sea la única defensa posible, la Sanidad Militar, también aportó y aporta, importantes logros para los Servicios de Salud}*; uno significativo es educar al público en general sobre las discapacidades. Menciona que a principios de la década de 1960, por ejemplo, el movimiento de “derecho al tratamiento” sinergizado con los mandatos de Kennedy, coincidiendo con el caso Rouse v Cameron, de 1966, en

Washington, DC; validó el derecho de los ingresados involuntariamente en las instituciones a recibir tratamiento, en lugar de limitarse a confinamiento, el llamado *quid pro quo* por la pérdida de libertad; los programas de bienestar social para los discapacitados mentales contribuyeron a modificar sus derechos civiles y los movimientos de los derechos de la mujer de los años sesenta. Indica que el empuje de Kennedy no solo apuntaba a la prevención; también se dirigió a la educación y a la atención general; de hecho, el panel presidencial formuló 95 recomendaciones, muchas de ellas recogidas en la legislación; cuando se promulgaron las Leyes Públicas 88-156 y 88-164 en 1963, los actos colectivos duplicaron el techo de gasto para el programa de subvenciones estatales de la Oficina de Salud Materno-Infantil y en una medida sin precedentes, obligaron a los 50 estados a generar planes completos de servicios para aquellos con RM; el financiamiento llegó para los centros de investigación, sí, pero también para clínicas y centros de tratamiento; en 1963 Kennedy firmó la Ley de Centros Comunitarios de Salud Mental, creando muchos de esos centros en todo el país; las facturas también financiaron centros de capacitación para estudiantes y residentes y tres conjuntos de subsidios de educación para maestros que trabajaban con personas con discapacidades. Informa que estos cambios se produjeron en un contexto de creciente interés a nivel nacional en la búsqueda de formas de adaptarse al RM y la discapacidad infantil de manera más amplia; tal interés se extendió desde la investigación, incluyendo el trabajo de Ivar Absjörn Følling y Robert Guthrie, con fenilcetonuria *{se salta a Woolf y a Bickel}* y las escalas de adaptación de comportamiento de psicólogos, así como grupos familiares, como la Asociación Nacional de Niños Retrasados de 1950, alrededor de la identidad del RM como una condición; del mismo modo, March of Dimes, la vieja némesis de la poliomielitis, reaccionó a sus éxitos iniciales y desplazó sus recursos hacia defectos de nacimiento. Dice que por otro lado, “científicos sociales”, criticaron el énfasis en los descubrimientos científicos y clínicos para mejorar la salud pública y la atención clínica; se puede interpretar ese estudio como una extensión tardía de esa americana *crise du coeur*, sobre el valor de la ciencia para la salud; mientras la tesis de uno de esos “científicos” sociales, sobre que un creciente nivel de vida, mejora la longevidad más que la ciencia o la salud pública *{como si el nivel de vida no estuviera ligado al avance de la ciencia y las mejoras de los servicios de salud –fármacos, tecnología sanitaria, etc.-}*, ha sido efectivamente anulada, hay un debate en curso sobre los beneficios para la salud de la inversión económica en medicina

científica *{parece que se preconiza una medicina acientífica}*; sin embargo, las preguntas planteadas por esos “científicos” sobre el valor relativo del desarrollo socioeconómico, las intervenciones de salud pública y la terapia específica de la condición siguen siendo un tema crítico para los formuladores de políticas actuales *{que no ponen los valores éticos por encima de intereses económicos; el que la población esté sana y si alguien enferma, curarlo lo antes posible; es lo más eficiente para un País, desde todos los puntos de vista, incluido el más egoísta, para que produzca; la sanidad es lo más rentable y así lo ven artículos de las llamadas Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETS), que ven la salud como un medio de obtener otros beneficios, lo que éticamente es un disparate, cuando la salud es un fin en sí misma; las AETS son las que deciden que tecnología introducir y que tratamientos emplear en los sistemas sanitarios y en qué momento introducirlos; dicen aplicar la Medicina Basada en la Evidencia Científica, pero la medicina no es una ciencia exacta -no hay ninguna desde que los matemáticos se niegan a llamar así a la suya- y la Medicina, además reivindica la discrecionalidad y las segundas y más opiniones son lo habitual; muchas veces esas opiniones están condicionadas por ese concepto de "medio" para otros fines, o por ideología política -que a veces es hacer negocio-; está claro y es evidente, que favorecer el negocio aún a costa de la seguridad del paciente, hay que combatirlo; la salud al ser un fin en sí misma, no se puede utilizar para hacer negocio; podría entenderse como "medio" para hacer negocio, el fin no especificado en algún artículo -habrá algún mal nacido que vea que eso es lo rentable de la sanidad-; hay que alertar del peligro; lo dicho no impide que las inversiones en el desarrollo de fármacos y tecnología sanitaria, produzca beneficios, empezando por las inversiones públicas, que no deben generar beneficios privados por encima de lo que corresponda a estos; la inversión pública incluye la educación, una inversión muy rentable desde todos los puntos de vista, incluyendo el de la salud (formación de profesionales sanitarios, científicos, educación en salud, investigación en sanidad, etc.), contribuyendo a cerrar un círculo; hay quien dice hablando de un pacto por la Sanidad en 2018, en el Reino de España, que “no puede haber de todo para todos, todo el tiempo”, parece que hay quien queda excluido, lo que es éticamente inaceptable; digo que tiene que haber todo lo necesario para mantener la salud, del que lo necesita, el tiempo que lo necesite}*. Una guerra previa, de este tipo, dice, fue declarada por un presidente estadounidense, contra discapacidades infantiles; respondiendo a una

variedad de motivaciones, no menos su propia experiencia con la polio, Franklin D. Roosevelt incluyó la financiación para niños discapacitados en la Ley de Seguridad Social de 1935; en la Oficina de la Infancia de USA, el administrador comenzó, intentando contar a los niños con discapacidad de USA; uno puede preguntarse, dice, porque los del panel de Kennedy no comenzaron de una manera similar, llenando así lagunas de datos, con las cuales Brosco y sus colegas están luchando *{hubiera retrasado inútilmente el avance que supuso su actuación, que nadie niega}*; hace referencia a una película, que los autores de esta monografía no vimos y dice: Después de todo, esta es la lección 6 de Errol Morris “película de 2003. La niebla de la guerra, la crónica de reflexiones de Robert S. McMamara en la guerra de Vietnam: obtener datos”. Sin embargo, en esta guerra los datos no son suficientes. Como señaló, dice, un documento del Departamento de Salud y Servicios Humanos de USA en 1988: “Hemos oído hablar mucho de una guerra contra las drogas y una guerra contra el SIDA, y estamos librando una guerra contra el retraso mental y las discapacidades relacionadas; por un puñado de tropas provisto de lanzallamas para armas científicas; está por ver, dice, si la inversión en genómica y biología molecular, por ejemplo, realmente ofrecerá armas más fuertes; solo podemos esperar tener la sabiduría para usarlas apropiadamente. Dice que, en la niebla de la guerra, la sabiduría es especialmente difícil de adivinar; la perspectiva tardía de la historia suele ser el único árbitro; pero entonces, el sabio Canuto *{el del siglo XI}* probablemente lo sabía hace casi mil años *{para los autores de esta monografía, Schalick no tiene buena vista, está despejado y hace un sol espléndido, la niebla se disipó hace mucho tiempo, no podemos retroceder al siglo XI, como algunos pretenden}*).

Brosco, Mattingly y Sanders, hacen el trabajo publicado en 2006, con el objetivo de explorar el impacto de las intervenciones médicas en la reducción de la prevalencia del RM en USA en los últimos 50 años; revisaron la literatura médica y otros datos de 1950 a 2000, para construir estimaciones de la prevalencia general y específica del RM en USA a lo largo del tiempo; exploraron la literatura existente para documentar las influencias históricamente importantes sobre la prevalencia específica de la condición, incluyendo el año en que se introdujo una intervención efectiva, la probabilidad de éxito de la intervención y la disponibilidad de tales intervenciones en todo el país; las condiciones específicas incluyeron sífilis congénita, enfermedad hemolítica del RN por conflicto Rh, sarampión, meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B, hipotiroidismo

congénito, fenilcetonuria y síndrome de rubeola congénita; participaron niños con RM o con alguna de las 7 condiciones específicas enumeradas anteriormente; estudiaron los principales logros del resultado, casos específicos y prevalencia general de RM entre 1950 y 2000; de los resultados dicen que, la prevalencia de RM causada por una serie de condiciones médicas específicas ha disminuido considerablemente en los últimos 50 años; sin embargo, la incidencia de cada una de estas afecciones es relativamente baja y los casos de RM debidos a estas afecciones representan como máximo el 16.5% del total de casos de RM en 1950; concluyen que, aunque intervenciones médicas específicas han evitado miles de casos de RM, su contribución al conjunto de la prevalencia del RM es relativamente pequeña. Después de este resumen, escriben que, en 1962, el Presidente John F. Kennedy anunció una nueva iniciativa audaz: El gobierno federal llevaría a cabo “un ataque integral y coordinado contra el problema del retraso mental”; Kennedy fue inspirado por su hermana Rose, que tenía una discapacidad mental y aconsejado por su hermana Eunice Shriver *{apellido del marido}*, dinámica y enérgica defensora de las personas con RM. Convocó un panel de expertos que recomendó invertir en investigación científica, mejorar la atención a la salud y capacitar a una fuerza de trabajo de educación especial; a diferencia del trabajo de muchas otras fuerzas especiales gubernamentales similares, la mayoría de sus recomendaciones se implementaron, principalmente a través de los esfuerzos de Eunice, su esposo R. Sargent Shriver y el pediatra Robert Cooke. Desde 1960, el número de programas federales para personas con discapacidades (de desarrollo) ha crecido desde 15 a más de 50, con un gasto total de 40 mil millones de dólares al año. Informan que la administración Kennedy no fue el primer gobierno de USA en usar la medicina científica para tratar de reducir la carga de RM, aunque fue la primera inversión federal a gran escala en RM; a principios de 1800, los gobiernos estatales comenzaron a abrir instituciones donde las personas con RM podrían vivir, si sus familias no pudieran cuidar de ellas; sobre la base de la opinión médica de expertos, cientos de estas grandes instituciones fueron construidas en el siglo XIX, con la esperanza de que el RM podría ser aliviado con el tratamiento ambiental adecuado; sin embargo, las curaciones simples eran escurridizas y con insuficiencia crónica de fondos, la mayoría de estas instituciones se convirtieron en almacenes donde las personas incapaces de cuidarse eran descuidadas y maltratadas; las descripciones de las condiciones deplorables en las grandes instituciones financiadas por los estados, comenzaron a aparecer en la década de 1880 y

continuaron hasta la década de 1970, aunque la mayoría de estas instituciones han cerrado desde entonces. A principios del siglo XX, la eugenesia proporcionaba, según dicen, la esperanza de que la ciencia pudiera eliminar la necesidad de grandes instituciones estatales; aunque, advierten, hoy en día la palabra eugenesia trae horribles imágenes de ciencia y política enloquecidas, en una etapa de la historia de USA fue promovida por científicos y líderes respetables en todo el espectro político; combinando la teoría de la evolución de Darwin con una comprensión emergente de la genética, los defensores de la eugenesia esperaban eliminar el dolor de la enfermedad y la iniquidad en la sociedad estadounidense en una sola generación; entendían la conducta humana, según dicen, en términos genéticos simples: se transmitían características como la inteligencia, la honestidad y la sobriedad, de acuerdo con la genética mendeliana; el futuro, por lo tanto, estaba en el fomento de las parejas “aptas” para casarse y desalentar a otros de la paternidad; porque, dicen, las personas con RM, no se podía confiar que entendieran la sabiduría de la eugenesia, muchos estados aprobaron leyes que condujeron a la esterilización involuntaria de adultos con RM; dicen que aunque rara vez son explícitos en sus creencias eugenésicas, los médicos rutinariamente retenían la atención de los niños con RM, como los niños con síndrome de Down, para reducir la carga a las familias y a la sociedad. La recomendación del panel Kennedy se apartó bruscamente de la eugenesia, pero continuaron la tendencia histórica de aumentar el compromiso del gobierno con la investigación biomédica. Manifiestan que durante la década de 1930 y especialmente durante la II Guerra Mundial, los estadounidenses comenzaron a aceptar un papel más grande para el gobierno federal en asuntos nacionales y el nacimiento de los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda, Maryland, en la década de 1940 es un pequeño ejemplo; aunque no específicamente relacionados con los Institutos Nacionales de Salud, el éxito espectacular de las vacunas Salk y Sabin en los años 50, parecían confirmar que la fe en la investigación biomédica estaba bien situada; parecía natural, dicen, que el panel Kennedy pidiera una mayor investigación biomédica como clave para reducir la carga de RM; de hecho, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano en Rockville, Maryland, se estableció en 1962 para estimular la investigación sobre RM. Afirman que el enfoque del panel de Kennedy en aplicar el conocimiento adquirido en el laboratorio a la interacción médico-paciente individual, caracteriza la medicina del siglo XX en USA; dicen que aunque ha habido programas exitosos de salud pública que han reducido la carga de RM, como la

reducción del plomo y la nutrición infantil, consideran que la medicina moderna se ha centrado cada vez más en la aplicación de soluciones tecnológicas a los problemas individuales de los pacientes; como parte de un estudio más amplio sobre epidemiología del RM, en este estudio se centran en una sola pregunta: ¿Cuál ha sido el impacto del compromiso de nuestro gobierno federal con las soluciones biomédicas para prevenir nuevos casos de RM?; plantean la hipótesis de que, contrariamente a las expectativas de los responsables de formular políticas, las intervenciones médicas específicas han tenido un impacto relativamente pequeño en la prevalencia del RM en USA, durante los últimos 50 años; para probar esta hipótesis, identificaron condiciones seleccionadas con intervenciones médicas exitosas, que antes rutinariamente causaban RM; a continuación compararon la prevalencia de las condiciones seleccionadas, con la prevalencia global de RM en USA. Utilizaron los datos epidemiológicos existentes para crear una descripción retrospectiva de 50 años de la prevalencia general y específica del RM en USA; para recoger esos datos, revisaron la literatura médica y otros datos existentes de 1900 a 2000, con el foco en los últimos 50 años; su búsqueda incluyó las bases de datos electrónicas MEDLINE (1967 a la actualidad), Histline y CALLCAT (la base de datos asociada con la Calder Library, Universidad de Miami, Miami, Florida), así como sitios Web relevantes, como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (dicen que las palabras clave están disponibles para quien las pida); también buscaron listas de referencias de cada una de estas fuentes para localizar artículos, libros y obras históricas que no estuvieran presentes en bases de datos electrónicas. Su investigación anterior había identificado más de una docena de condiciones médicas para las cuales la intervención médica específica puede prevenir el RM, incluyendo los programas de tria neonatal, las vacunas y los avances en los tratamientos nutricionales y farmacológicos; no todas estas intervenciones tuvieron su origen en la financiación de la investigación federal, pero todos se beneficiaron de la decisión nacional de centrarse en la investigación biomédica como el principal medio para reducir la carga de RM. Seleccionaron 7 condiciones para estudiar en detalle: la sífilis congénita (SC), la enfermedad hemolítica por Rh del RN (enfermedad Rh), el sarampión, la meningitis por hemofilus influenzae tipo b (Hib), el hipotiroidismo congénito (HC), la fenilcetonuria (PKU) y el síndrome de rubéola congénita (SRC); eligieron estas 7 condiciones por varias razones: (1) todas fueron reconocidas en los años 50 como causas específicas de RM, con una alta probabilidad de encontrar o aplicar una cura, (2) representan todas las

condiciones de incidencia relativamente alta, (3) son las historias de “éxito” comúnmente discutidas en la prevención de RM y (4) las intervenciones para estas condiciones dependen en gran parte de la atención prestada a través de la relación individual médico-paciente, es decir, describen el enfoque biomédico tradicional para prevenir la enfermedad o complicaciones en cada paciente individual. Utilizaron un conjunto común de variables para construir estimaciones de la prevalencia específica del RM en los últimos 50 años: (1) la incidencia de la enfermedad; (2) el número de casos de RM que pueden surgir de esa condición (historia natural); (3) la eficacia de la intervención para curar la afección; y (4) la disponibilidad de la intervención en toda la población. En un esfuerzo por inclinarse hacia la hipótesis nula, eligieron suposiciones que maximizarían la eficacia y disponibilidad de cada intervención médica específica; para las 2 condiciones genéticas, estimaron la incidencia como prevalencia al nacimiento; para las otras 5 condiciones, se utilizaron las estimaciones de prevalencia de estudios longitudinales; para la totalidad de las 7 condiciones, calcularon el número de casos de RM probables, que surgen de la condición, mediante el uso de informes publicados de la historia natural de la condición, es decir, la probabilidad de que una condición llevara a RM antes de los 10 años de edad; para cada condición utilizaron los estudios aleatorios de intervenciones específicas, para estimar la eficacia de la prevención de RM; para las 2 condiciones genéticas, asumieron que la disponibilidad de toda la población a la intervención, ocurrió como prueba universal que estaba disponible para esa condición; esto lo estimaron al anotar el año en que los programas de tria se introdujeron en cada estado y por lo general asumieron 100% de sensibilidad y 100% de especificidad; para las otras 5 condiciones, observaron la fecha en que las intervenciones efectivas estaban disponibles y se supone que las reducciones en la prevalencia se relacionaron con las intervenciones recién introducidas. Debido a que, dicen, el diagnóstico generalmente no se hace antes de los 5 años de edad, realizaron búsquedas de estimaciones de la prevalencia general de RM en personas de edad escolar y mayores; cuando la prevalencia se informó por edad, eligieron la cohorte más cercana a la edad de 10 años. Con respecto a las fuentes de datos, no pudieron localizar programas de investigación que rastrearán la prevalencia específica de RM en el tiempo, en USA; sin embargo, hubo estudios longitudinales de la prevalencia de 5 de las 7 condiciones específicas; para las otras 2 condiciones (HC y PKU), asumieron que la incidencia ha sido relativamente constante durante los últimos 50 años y usaron la

incidencia informada en un estudio reciente, grande, el National Newborn Screening Report, reconocen que esta incidencia no tiene en cuenta la pérdida fetal, pero proporciona una buena estimación del número de nacimientos con cada condición, por cada millón de nacidos vivos (prevalencia al nacimiento); además los estudios publicados sobre la historia natural, la eficacia del tratamiento y la disponibilidad de tratamiento para las 7 condiciones condujeron a las estimaciones del impacto de las intervenciones médicas específicas en tales condiciones, que presentan en una figura. *{En esta monografía indicamos solamente lo referido a enfermedades susceptibles de tría neonatal}*.

Hipotiroidismo Congénito. Dicen que la incidencia informada de HC ha variado poco en diferentes poblaciones durante los últimos 50 años; utilizaron la incidencia según lo determinado por el informe Nacional de Tría Neonatal de 2000 y la ajustaron para una tasa de 25% de falsos positivos y 27% de falsos negativos, por millón de casos examinados, para llegar a una incidencia de 1 caso por 2700 nacidos vivos, como base para sus estimaciones sobre los últimos 50 años. En USA, la mayoría de los casos de HC resultan de disgénesia tiroidea, errores congénitos de la síntesis de tiroxina y anticuerpos transplacentarios que bloquean el receptor de la tirotropina materna; en 1972 Klein y col. encontraron que el 48% de los niños con diagnóstico clínico de hipotiroidismo tenían coeficientes de inteligencia infantiles menores de 70. Dicen que el hipotiroidismo esporádico se describió ya a mediados del siglo XIX y la eficacia de la terapia de reemplazo de la tiroides fue descrita por Osler en la década de 1890 [Klein RZ. Infantile hypothyroidism then and now: the results of neonatal screening. *Curr Probl Pediatr* 1985;**15**:1-58]; aunque los receptores de la terapia de reemplazo a menudo volvían a los patrones normales de crecimiento esquelético, retuvieron las anormalidades del sistema nervioso central asociadas con la enfermedad, incluyendo el RM; en contraste, los niños detectados por la tría neonatal y tratados tempranamente tienden a tener coeficientes de inteligencia mucho más altos, con solo alrededor del 4% con calificaciones menores de 70; de hecho ya en 1957, Smith y col. [Smith DW, Blizzard RM, Wilkins L. The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood. *Pediatrics* 1957;**19**:1011-1022] señalaron que los lactantes tratados antes de los 6 meses mejoraron los resultados intelectuales. Dicen que, desafortunadamente, los signos clínicos de HC a menudo no son evidentes hasta una edad tardía; por lo tanto, muy pocos niños fueron tratados con suficiente anticipación para prevenir el RM; la detección temprana a través de los programas de tría comenzó

con estudios piloto en Quebec en 1972, y un programa universal de tría estaba en marcha en 1974 en esa provincia; la tría y tratamiento universales de HC comenzaron en Pittsburg, Pa, Nueva Inglaterra y Oregón poco después, y en 1996 todos los estados de USA, requerían la tría y tratamiento universal de los lactantes *{en el Reino de España se alcanzó en 1982¹⁹⁷}*. Asumieron que de 1950 a 1970, el diagnóstico clínico rara vez dio lugar a un tratamiento lo suficientemente temprano como para mejorar los resultados de CI y que el 48% de los casos desarrollaron RM; con base en el número de programas estatales de detección al comienzo de cada década y la efectividad de la tría de recién nacidos en la detección de HC, estimaron que para 1980, casi el 20% de los bebés en USA se habrían detectado mediante tría neonatal y tratados adecuadamente; a partir de 2000, calcularon que había aproximadamente 27 casos de RM causados por HC en USA, la mitad como resultado de casos perdidos.

Fenilcetonuria. De acuerdo con el Informe Nacional de Detección de Recién Nacidos de 2000, la incidencia de PKU es de aproximadamente 1 caso por cada 15,500 nacidos vivos. Indican que, la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa produce niveles tóxicos de fenilalanina sérica y es la causa metabólica de la PKU clásica; alrededor del 94% de los casos de PKU clásica no tratados o tratados tardíamente se asocian con puntuaciones de CI inferiores a 70. Dicen que se postuló en 1953 que la restricción de la ingesta de fenilalanina de los individuos afectados podría prevenir el RM grave que casi siempre acompaña a la condición *{y cita nuestra referencia [23]}*; cuando el tratamiento del trastorno se inicia en las primeras semanas de vida después de la detección mediante tría neonatal, prácticamente ningún niño obtiene puntajes por debajo de 70 en las medidas estándar de CI. Afirman que antes de 1963, las pruebas tempranas de fenilalanina solo eran factibles en hermanos menores de individuos afectados *{ignoran los programas que empleando orina, se implantaron a partir de 1957}*; sin embargo, la introducción en 1963 de la Prueba de Guthrie, un ensayo de fenilalanina semicuantitativo, que podía aplicarse a una gota de sangre seca, hizo que la tría universal de los niños fuera práctica; la mayoría de los estados de USA adoptó rápidamente la prueba y hoy en día, todos los estados tienen programas universales obligatorios de tría; asumen que el 94% de los casos falsos negativos resultan en RM y que el 3% de los casos triados y tratados darán como resultado RM.

Para cada condición, estimaron el número de casos de RM probable que se presenten a los 10 años de edad, para cada década de 1950 a 2000; durante este periodo de tiempo, las enfermedades SC y Rh, fueron las causas adquiridas más significativas de RM; aunque las tendencias de SC, sarampión y SRC, han sido cíclicas, la prevalencia de RM debida a estas infecciones ha disminuido drásticamente en los últimos 50 años; el número máximo de casos de RM debidos a SRC fue de 450 casos por millón de personas en los años epidémicos de 1964 a 1965; también, la enfermedad de Rh, la meningitis por Hib, el HC y la PKU causan muchos menos casos de RM que en los años cincuenta; el efecto neto de las intervenciones médicas en estas 7 condiciones, es una disminución significativa en el número de casos de RM. Informan que no ha habido estudios longitudinales de la prevalencia de RM en USA y las estimaciones transversales de la prevalencia han variado dramáticamente en los últimos 100 años; aunque la variación se debe en parte a las diferencias en la determinación de casos y a la población estudiada, los cambios en la definición del caso son, con mucho, el factor más importante; por ejemplo, la definición de 1961 propuesta por la American Association on Mental Retardation consideraba que RM era probable en cualquier persona con un funcionamiento intelectual general 1 DS (Desviación Típica) por debajo de la media, lo que implica que calificaría hasta el 16% de la población; en 1973, el criterio se cambió a 2 DS por debajo de la media, o aproximadamente el 3% de la población general; basándose en definiciones más recientes, las estimaciones de la prevalencia de RM en los años noventa, dicen, oscilaron entre el 1% y el 3% para la población en edad escolar en USA. Para medir el impacto de las intervenciones médicas sobre la prevalencia del RM en los últimos 50 años, compararon la prevalencia combinada de las 7 causas específicas de RM con las estimaciones de la prevalencia general de RM; utilizando la menor prevalencia estimada de RM, el 1.2%, las causas específicas de RM representaron aproximadamente el 16.5% del número total de casos de RM en 1950 y el 0.005% del total de casos de RM en 2000. Comentan que en 1962, el Panel del Presidente Kennedy sobre el Retraso Mental anunció su esperanza de reducir la prevalencia de RM en un 50% para el año 2000; esta audaz meta a largo plazo reflejó el optimismo nacional en el poder de la ciencia para curar enfermedades y mejorar la calidad de vida; su análisis sugiere que ha habido fuertes disminuciones en el caso específico de prevalencia de RM debido a 7 condiciones médicas específicas en los últimos 50 años, pero hay limitaciones inherentes a la epidemiología histórica; los datos

de un programa de vigilancia en curso no existen, ya que el único programa de este tipo en USA, comenzó demasiado recientemente, decían entonces, para reflejar las tendencias que comenzaron hace 4 o 5 décadas; en el uso de datos transversales, trataron de errar en el lado de probar la hipótesis nula; por ejemplo, se comparó la reducción de casos de RM de causas específicas con la estimación más baja de la prevalencia general de RM; si hubieran elegido el 3% como punto de comparación, las causas de condición específica de RM solo habrían representado el 7% del número total de casos en 1950; además para maximizar sus estimaciones de la efectividad de las intervenciones médicas, no tomaron en cuenta los factores que probablemente habrían disminuido la efectividad de la tría (por ejemplo, variaciones locales de la práctica médica estándar, mala adherencia al tratamiento, pruebas de tría de condiciones genéticas con sensibilidad inferior al 100%); por último, atribuyeron la disminución total de los casos de RM a intervenciones médicas específicas, aunque otros factores pueden haber sido importantes; a pesar de tales limitaciones en su análisis, existe una amplia evidencia de que el número de casos de RM debidos a estas condiciones específicas ha disminuido en los últimos 50 años; sus cifras representan una estimación de esa disminución y sugieren que aunque diferentes suposiciones pueden cambiar la forma de los gráficos que documentan la disminución, la tendencia general persistirá. Dicen que estas tasas específicas de casos se pueden combinar para proporcionar una estimación del impacto de las intervenciones médicas; existen otras condiciones que causan RM, que pueden abordarse, dicen, a través de intervenciones médicas específicas, estas condiciones médicas restantes, sin embargo, tienen una incidencia tan baja, que es poco probable que alteren sustancialmente su hallazgo; en este estudio, tampoco consideraron las causas de RM para las que se dispone de una prueba prenatal o preconcepcional; el síndrome de Down, por ejemplo, representa aproximadamente el 5% de todos los casos de RM y el cribado generalizado y la interrupción del embarazo pueden tener algún impacto en la prevalencia general de RM; eligieron no considerar condiciones como el síndrome de Down en el estudio inicial presente, en parte porque hay una diferencia entre el bien inequívoco de una intervención médica que previene RM en un individuo sano y la intervención más controvertida que impide el nacimiento de un individuo que probablemente tenga RM *{se podría hablar de prevención de la subnormalidad y prevención del subnormal}*; además, su revisión inicial de datos no sugirió cambios sustanciales en la incidencia del síndrome de Down en los últimos 50

años. Por otro lado dicen que, las intervenciones médicas en los últimos 50 años también pueden haber contribuido a un aumento de la prevalencia de RM; ya que el aumento de la vida de las personas con RM, por ejemplo, aumenta la prevalencia de RM, los niños con síndrome de Down ahora viven bien en la edad adulta; además, el éxito clínico de neonatólogos y cirujanos cardiorrespiratorios, entre otros clínicos, significa que muchos niños que hubieran muerto en la primera infancia hace 1 o 2 generaciones sobreviven a la edad escolar y con frecuencia son diagnosticados con RM y otras discapacidades de desarrollo neurológico; su investigación en curso ayudará a cuantificar con mayor precisión si la medicina moderna ha contribuido de forma significativa a la prevalencia de RM. El objetivo de su estudio fue probar las asunciones del enfoque de prevención primaria del panel de 1963 de Kennedy, que proponía modelos biomédicos para tratar condiciones específicas que causan RM; aunque el enfoque del panel tuvo éxito para una serie de condiciones, sus datos sugieren que el impacto general ha sido relativamente pequeño, porque las condiciones médicas específicas representan una fracción relativamente pequeña del total de casos de RM; esto no quiere decir que el optimismo de la nación en la ciencia no fuera correcto, decir que el optimismo de la nación en la ciencia estaba fuera de lugar, cuando miles de vidas se han salvado debido a intervenciones médicas específicas y que la asombrosa complejidad del neurodesarrollo se está revelando lentamente; es solo a través de la comprensión de las causas del RM y otras condiciones que la prevención y el tratamiento adecuado puede ser implantado. Dicen también que, las investigaciones futuras pueden revelar, sin embargo, que las intervenciones de salud pública de base amplia pueden haber tenido un mayor impacto en la prevalencia del RM, que las intervenciones médicas específicas; por ejemplo, el envenenamiento por plomo que conduce a la encefalitis, causó relativamente pocos casos de RM, pero el gran número de casos subclínicos de envenenamiento por plomo probablemente desplazó el CI medio, a la izquierda, lo que resulta en diagnósticos de RM entre los niños, que de otro modo tendrían promedio bajo de funcionamiento cognitivo; mientras que el enfoque del panel de Kennedy para el envenenamiento por plomo, dicen, podría haber consistido en obtener niveles de plomo en sangre o instituir terapia de quelación en determinados niños, un enfoque de salud pública que elimine el plomo de la pintura y la gasolina protege a todos los niños del envenenamiento subclínico *{los autores de esta monografía, dudamos muchísimo que el panel de Kennedy hiciera el enfoque que*

suponen}; dicen que, de manera similar, los programas de nutrición infantil que proporcionan suplemento de hierro pueden haber desplazado la distribución de las puntuaciones de CI a la derecha, reduciendo así drásticamente la prevalencia de RM; de hecho el llamado efecto Flynn *{es la subida continua, año por año, de las puntuaciones de CI, visto en la mayor parte del mundo, aunque con unas tasas de crecimiento que varían considerablemente, va de los tres puntos de CI por década en USA a los diez en Kenia –Wikipedia-}* proporciona alguna evidencia del aumento de las puntuaciones de CI y una menor prevalencia de RM en las últimas 5 décadas. El estudio no considera la efectividad, e incluso la mayor importancia, de otros enfoques no médicos para mejorar la vida de las personas con discapacidad; aunque, dicen, puede ser difícil medir el impacto cognitivo de los programas de desinstitucionalización y educación especial, las personas con discapacidades y sus defensores han convencido a la nación de la solidez fundamental del movimiento por los derechos de los discapacitados; el final del siglo XX se caracteriza por un cambio espectacular en las actitudes hacia las personas con discapacidades y seguramente esta es la característica más destacada en la comprensión del RM en USA durante los últimos 50 años.

{Es de agradecer este artículo, abundantemente documentado, en la transcripción solo referimos algunas de sus citas; pero para llegar a la conclusión de que por ser enfermedades minoritarias las triadas neonatalmente, la repercusión en la disminución porcentual del RM, es insignificante, no se necesitaba; cuando Fölling describió la PKU, sabía que podía ser la causa de tan solo el 2% de los retrasados mentales institucionalizados. Aun así, hay que recordar, lo que ya se dijo, no cabe hablar de porcentajes, al que le toca es el 100% y no es ética y moralmente admisible, dejar de ocuparse de ellos por ser pocos y quedó demostrado (ver página 69) que detectarlos neonatalmente y tratarlos es más económico que atenderlos con la minusvalía psíquica. El “no hacer” en los programas de tria neonatal, además de inmoral es muy caro, el atender al afectado por una enfermedad congénita, con tratamiento corrector que evita secuelas graves, es más costoso que el tratamiento y debe tenerse la precaución en los ensayos clínicos de tratamientos innovadores o pioneros, de asegurar que los que tengan éxito, sean gratuitos de forma vitalicia, para los que acepten participar en ellos, bien con el fármaco o el placebo y con la dosis y procedimiento de administración que resulten óptimos. La Autoridad Sanitaria puede establecer la forma de calcular el coste}.}

Se sabe que los avances de la ciencia preceden a los cambios sociales y que la política busca cambiar la sociedad. Aquí vemos como la política y sobre todo los políticos a los que les toca de cerca, condicionan avances de la ciencia y más recientemente son los afectados, organizados y empoderados, los que orientan el avance de la ciencia.

6.- En 2008, Brosco y col. [Brosco JP, Sander MI, Dunn AC. Adverse Medical Outcomes of Early Newborn Screening Programs for Phenylketonuria. *Pediatrics* 2008;**122**:192-197], escriben sobre los resultados médicos adversos de los programas de detección precoz de recién nacidos para fenilcetonuria. Venían a decir algo así como lo que expresamos en castellano con la frase “*era peor el remedio que la enfermedad*”. Dicen que a pesar del éxito de los actuales programas de tría neonatal, algunos críticos habían argumentado que en la década de 1960, cientos de niños con resultados falsos positivos para fenilcetonuria, sufrieron muerte o discapacidad por el tratamiento con dietas restrictivas; dicen que los resultados clínicamente adversos después de los falsos positivos, pueden ser una razón para ser cautelosos al expandir los programas actuales de tría neonatal; por lo que buscaron determinar si los programas de tría neonatal antes de 1980 condujeron a resultados médicos adversos en los falsos positivos. Examinaron la historia de los programas de tría neonatal en USA y concluyen diciendo que encontraron poca evidencia de muerte o discapacidad, como resultado del tratamiento inapropiado de niños sanos, que fueron falsamente identificados por los programas de tría neonatal. Dicen que la tría neonatal universal (TN) para fenilcetonuria (PKU) es descrita típicamente como uno de los programas de salud pública con más éxito en la historia de la medicina moderna; ya que la introducción de los programas estatales en los comienzos de la década de 1960, para identificar y tratar a los bebés con PKU han evitado la discapacidad intelectual (antes “retraso mental”) de miles de niños; dicen que aunque los beneficios de los programas de detección de PKU, parecen ahora superar sus costes, algunos críticos han argumentado que la historia inicial de la TN incluyó daño generalizado; plantean que a causa de que los avances en la ciencia y la tecnología ofrecen la oportunidad de ampliar los programas universales de TN, para incluir muchas nuevas condiciones, tal crítica requiere cuidadosa consideración: ¿Estamos dispuestos a repetir los supuestos errores del pasado?. En los trabajos previos, estos autores informaron que los primeros programas de NBS introducidos en USA, revelan escasa evidencia de que el tratamiento médico, incluso en niños con resultados falsos positivos, condujera a una morbilidad o mortalidad sustancial. En el extenso y documentado artículo de revisión, entre otras cosas dicen que hubo muchos informes de casos de lactantes que recibieron tratamiento excesivamente estricto para la PKU en los años 1950 y 1960;...; Moncrieff y Wilkinson [Moncrieff A, Wilkinson RH. Further Experiences in the Treatment of Phenylketonuria. *Br Med J* 1961;**1**(5228):763-767], por ejemplo, informan en 1961 el caso

de un niño en el Great Ormund Street Hospital (Londres, UK); el niño tenía resultados de tria neonatal indeterminados –no concluyentes- y fue tratado por PKU, debido a los altos niveles séricos de fenilalanina, que se normalizaron con dieta restringida; sin embargo, el bebé siguió teniendo pobre crecimiento, inquietud y una erupción cutánea a pesar de semanas de seguimiento cercano, que incluía ajustes en la dieta y atención cuidadosa a los resultados de los análisis en suero y orina; todos los síntomas desaparecieron cuando se inició el aporte de “nata montada” y durante los siguientes meses el niño creció y mantuvo niveles de fenilalanina normales en suero a pesar de la falta de una dieta restrictiva *{esto que dicen Brosco y col. no es cierto, tal como lo exponen, la dieta sigue siendo restrictiva en fenilalanina; el empleo de nata montada en la dieta, ya lo introdujera Woolf en la primera lactante con fenilcetonuria tratada en 1956²⁷ – página 70 - y ya advirtiera de los problemas de desnutrición si no se añadía algo de leche entera a la dieta. Repasando el artículo de Moncrieff y Wilkinson, no se deduce el disparate de que al niño le faltara una dieta restrictiva, lo que si se deduce es que el aporte de lípidos –nata montada- es esencial para un correcto desarrollo del lactante.*

Lo que parece indicar la revisión de Brosco y col. es su ignorancia en dietética}.

Hoy sabemos que los supuestos errores no eran tales y si lo eran los de los críticos, que pretendían impedir los avances de los que hoy disfrutamos. Hoy estamos expuestos a que esos críticos con un uso abusivo y perverso de la “Medicina Basada en la Evidencia” (MBE), impidan seguir avanzando y produciendo evidencia; por poner un ejemplo próximo, nos referimos a las galactosemias, de las que se hace detección precoz en Galicia.

7.- Galicia es el único País (Nacionalidad) en el Reino de España, que realiza TN de **Galactosemia** en sus cuatro formas (se puede consultar nuestra bibliografía, en la que se describen, entre otros, procedimientos originales y resultados; por ejemplo, JR Alonso-Fernandez, Tría Neonatal de Galactosemia: Situación del ensayo en orina. Neonatal galactosemia screening. Urine assay situation. *Rev Lab Clin* 2009;1(3):133-134 ISSN:1888-4008) <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2008.08.001> Como digo en el prólogo, el Programa detecta la Tipo IV, será necesario diferenciarla de la Tipo II.

En España se han hecho los dos trabajos que siguen y cuestionan su realización:

----García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Briones Godino P, Ruíz Pons M, Vitoria Miñana I, Cuéllar Pompa L, Serrano Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de evaluación de Tecnologías Sanitarias.

----Varela-Lema L, Paz-Valiñas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Vizoso Villares R, López-García M. Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:633-649

El segundo de estos trabajos, como dijimos en la página 93 (en inglés), fue realizado por funcionarios de la Administración Sanitaria de Galicia, algunos de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria “Avalia-T”, sin conocimiento de los que trabajan o trabajaron en el laboratorio, ni de neonatólogos y pediatras que se ocupan u ocuparon del seguimiento de los casos detectados, que se enteraron de la publicación por mí, que estoy jubilado. Este es un claro ejemplo de lo que algunos dicen: <<Lengthy and expensive reviews that are “methodologically robust” but unusable in practice often fail to inform, inspire, or influence>> [T. Greenhalgh, J. Howick and N. Maskrey on behalf of the Evidence Based Medicine Renaissance Group, Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ* 2014;348:g3725.]

Sugiero que, lo que hacen estos epidemiólogos, referente a enfermedades minoritarias, con frecuencia es erróneo, por estar ellos que nacieron con las infecciones, más formados para manejarse con las mayoritarias; es algo que está en el ambiente de los que trabajamos en este campo, que vemos perjudicadas muchas veces las posibilidades de avanzar, por estudios de "Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria", que hacen dictámenes de "Medicina Basada en la Evidencia", con frecuencia desfavorables, lo que impide producir evidencia (pescadilla que se muerde la cola). Los que estamos en esto no nos manejamos con los algoritmos –en esta monografía, cuando escribimos “algoritmos”, no nos referimos a organigramas ni diagramas de flujo del procedimiento, solo se trata de fórmulas matemáticas- y tratamientos matemáticos-estadísticos de datos (la estadística es la ciencia de los grandes números y en esto se abusa de la estadística con números insignificantes), que retuercen a su manera; a los que pretenden guiarse por algoritmos de diagnóstico, hay que decirles, que el hecho de necesitar tal herramienta, es mala cosa, significa que el resultado o resultados, no muestran clara evidencia de presencia o ausencia de patología; recordemos, parafraseando a Josep Borrell y Joan Llorach, que las matemáticas sirven para hacer cuentas y algunos las utilizan para hacer cuentos (ellos se referían a las cuentas y cuentos de la independencia de Cataluña). Esta epidemiología por definición trata con evidencia escasísima, nada comparable a una epidemia (que da nombre a la especialidad), es la antítesis; por lo que

fracasa con frecuencia, llegando a conclusiones insensatas, comparables a las de la homeopatía, aunque solo sea por el casi inexistente material con el que trabajan ambas. Esta “epidemiología” tiene más peligro que los anti-vacunas, porque pretenden ser coercitivos, se inventa más perjuicios que estos y van con las matemáticas aporreando, reprimiendo a los afectados, que son pocos -los de las enfermedades raras, poco prevalentes, poco frecuentes o minoritarias-, que sale poco rentable detectarlos y tratarlos, argumentando con inexistentes falsos positivos y sobre-diagnósticos desconocidos (cuando buscaron a los perjudicados, como se aprecia en los artículos transcritos previamente, no los encontraron). Ignoran que el no detectado sale más caro que el diagnosticado precozmente. Además, desde el punto de vista ético, para el afectado (al que le toca) y su familia, es el 100% de los afectados, aunque la patología afecte a 5 de cada 10,000 o menos, que es lo que se considera enfermedad rara en la Unión Europea.

La Medicina Basada en la Evidencia Científica, que nació para “evitar que el remedio fuese peor que la enfermedad”, se está convirtiendo en “un remedio peor que la enfermedad”.

Cuando esa epidemiología, denuncia inequidad en los Programas de Tría Neonatal en el Reino de España, hay que contestarle que ese problema se resuelve fácilmente, si los que se consideran en peor situación, emulan a los que entienden que están mejor; el que no exista un protocolo único, permite compararlos, valorarlos y estimula mejorarlos (referente a esta epidemiología, un amigo dice que si fuese necesario correlacionar el cáncer de mama con la calceta, algunos epidemiólogos lo conseguirían, otro citado en el pie de la Fig. 16 pág. 135, también en Fig. 2 pág. 114, decía que los resultados de la TN, permitirían saber a qué partido político votaría, esa persona, a la edad para hacerlo; otros opinan hablando de protocolos y guías diagnósticas y de tratamiento que son preferibles al hágase según arte).

Un trabajo [Nicholls SG, Newson AJ, Ashcroft RE. The need for ethics as well as evidence in evidence-based medicine.

J Clin Epidemiol. 2016;77:7-10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.05.006>] en el que se incluyen los programas de tría neonatal y las enfermedades raras o huérfanas o minoritarias, se refiere a la necesidad de la ética como evidencia en la medicina basada en la evidencia; hace hincapié en la reflexión sobre valores, en la selección y evaluación de evidencia.

En 2016 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.012>], Welling y col. estudian nueve años de tría neonatal de galactosemia en Holanda y la efectividad de los métodos de tría e identificación de pacientes asintomáticos. Dicen, citando a Varela-Lema y col. que los valores predictivos positivos (VPP) de esta tría están entre 0.9% y 64.3%, siendo este último el de Suecia, con nuestro ensayo [<https://doi.org/10.1016/j.labcli.2008.08.001> Rev Lab Clin 2009] el VPP es el 94.1% y el VPN el 100%, lo que supone que la efectividad de nuestro programa es superior a los descritos en ese estudio, sin alta tasa de FP; en la discusión dicen que la tría de galactosemia en Holanda, realizada entre las 72 y 168 h después del nacimiento, tiene el beneficio de prevenir momentos críticos en la mayoría de los pacientes y citando a Varela-Lema, dicen que los estudios prospectivos, y la evaluación de los resultados clínicos a largo plazo en pacientes identificados en la TN, son de gran

importancia. Otro trabajo posterior, hecho en Australia, se titula “La toma de decisiones en la TN requiere un enfoque estructurado y transparente [Jansen ME, Lister KJ, van Kramer HJ, Cornel MC. Police Making in Newborn Screening Needs a Structured and Transparent Approach. *Frontiers in Public Health* 21 March 2017 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00053>]. Dicen entre otras cosas que, en términos de evidencia, los autores de la literatura revisada identificaron que las decisiones en TN, a menudo necesitan hacerse basándose en datos incompletos. Una de las principales preocupaciones identificadas en varios artículos es la falta de datos para apoyar las decisiones basadas en evidencias. Existe la necesidad de una base de datos interoperable para recoger datos suficientes sobre las enfermedades consideradas e incluidas en la TN. Por otra parte, los autores sugieren que las innovaciones en la TN deben implantarse en un paradigma de investigación, para facilitar la recopilación de datos para las decisiones de política y obtener el consentimiento informado de los padres que participan con sus hijos en el estudio.

La publicación de Khodyakov y col. citada en la página 147, plantea como incorporar a los afectados por enfermedades raras y sus cuidadores en el desarrollo de guías clínicas, es un proyecto bien documentado, que tiene previsto concluir en mayo de 2020 y sus autores esperan hacer una serie de contribuciones metodológicas significativas a un creciente número de enfoques para integrar a los pacientes y cuidadores como participantes activos en los equipos de investigación y órganos de toma de decisiones.

Un artículo de la American Academy of Nursing on Policy [Starkweather A, Coleman B, Barcelona de Mendoza V, Fu M, Taylor J, Henderson W, Kenner C, Walker D, Amankwaa L, Anderson C. Policy brief: Improve coverage of newborn genetic screening to include the Recommended Uniform Screening Panel and newborn screening registry. *Nurs Outlook* 2017;65(4):480-484. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2017.04.009>], plantea como implantar el RUSP en todos los estados de USA.

Reproduzco a continuación un comentario en Change.org, con motivo de una petición al Presidente de la Xunta de Galicia, para que no eliminaran la muestra de orina en papel, ni limitaran las patologías a detectar, que resultó victoriosa a primeros de abril de 2015 <<Galicia cuenta con uno de los cribados más solventes de Europa, pero por desgracia también cuenta con agencias de evaluación que deberían ser responsables de lo que publican y cuando un niño nazca con una de las metabolopatías retiradas de los cribados, asumiese las consecuencias que tuviera, lo peor es que ciertos informes son utilizados en otras comunidades autónomas para negarle a un recién nacido su derecho a vivir una vida mejor, tal vez habría que empezar por explicarles a los padres que es lo que firman en los consentimientos informados y si se atiene a la ética profesional de quien los elabora. 1 de abril de 2015 19:45>> Asociación Acmeim Consultado el 16/04/2017 <https://www.change.org/p/xunta-de-galicia-no-pongan-en-peligro-la-detección-de-enfermedades-en-galicia/u/10260701> Ver la posición de la Sociedad de Epidemiología en <https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/SEE%20Recomendaciones%20programas%20de%20cribado%20pat.pdf> . LA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA, ES LA QUE PUEDEN TENER EN USA, DONDE NO HAY UN SISTEMA SANITARIO UNIVERSAL, Y ESTOS PROGRAMAS DE TRÍA NEONATAL, SON UNA ANOMALÍA, EN SU SANIDAD. Copio a continuación, la respuesta de las Sociedades Científicas y de Pacientes, en el Boletín de Asfega 2017.

POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS RESPECTO AL CRIBADO NEONATAL CON EL RESPALDO DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES



Asociación Española
Para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo



Sociedad Española de Medicina de Laboratorio



Sociedad Española de
Errores Innatos del
Metabolismo



Escrito dirigido a la Sociedad Española de Epidemiología

Respuesta al documento "CRIBADO NEONATAL DESDE LA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA.

Situación y recomendaciones"

Desde la Asociación para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML), la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo de la Asociación Española de Pediatría (SEEIM-AEP) y la Asociación para el Desarrollo de Centros, Servicios y Unidades de Referencia en Errores Congénitos del Metabolismo en Pacientes Adultos (ADCSUR), como sociedades que aglutinan entre sus asociados a numerosos profesionales con reconocido prestigio y experiencia en el ámbito del cribado, diagnóstico y seguimiento de las enfermedades metabólicas, queremos hacer constar las siguientes consideraciones:

El cribado neonatal de enfermedades endocrinas y metabólicas se ha de abordar desde las diferentes áreas implicadas en el proceso, que aportan de este modo visiones complementarias; la opinión y experiencia de quienes trabajan en la detección, confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de estas patologías es fundamental no sólo para la evaluación de los programas, sino también para la planificación de las enfermedades a incluir en las correspondientes carteras de servicios. Desde estas sociedades científicas consideramos que la perspectiva de Salud Pública no ha de ser, ni puede ser, la única a considerar.

En la actualidad, 11 comunidades autónomas incluyen en sus programas de cribado, de acuerdo con sus carteras complementarias, más patologías que las que recomienda la Cartera Común Básica de Servicios del SNS (Orden SSI/2065/2014 de 6 de noviembre); en la mayoría de ellas esta situación es anterior a la publicación de dicha orden ministerial y por ello interpretamos que la intención del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) era que aquellas pocas comunidades que incluían sólo dos patologías (fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito) pudieran ampliar a un número mínimo de enfermedades.

En España los primeros laboratorios de cribado neonatal empleaban métodos analíticos abiertos que permitían la detección de la fenilcetonuria pero también de otras aminoacidopatías (la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es un ejemplo). Los avances técnicos y, en concreto, la aplicación de la Espectrometría de Masas en tándem en la década de los 90 a este campo, posibilitaron la ampliación de los cribados en distintos países; una serie de laboratorios españoles no fueron ajenos a estos cambios y así se fue implantando de manera gradual en las CCAA lo que se ha dado en llamar el "cribado neonatal ampliado".

Situación regulada por las respectivas comunidades autónomas que son las que tienen las competencias en el tema.

Hemos de hacer una revisión de las patologías detectadas a través del cribado en los distintos países de nuestro entorno para visualizar que las comunidades antes citadas nunca han sido una situación excepcional; los cribados neonatales de países como Estados Unidos, Canadá, Australia o Japón, incluyen un importante número de enfermedades. De igual modo en Europa, exceptuando Francia (que no ha introducido la citada Espectrometría de Masas, aunque sus profesionales han demostrado su interés en diferentes foros internacionales) y Reino Unido

que ha comenzado con 6 patologías y va aumentando paulatinamente, países como Alemania, Austria, Portugal, Hungría, Holanda, Dinamarca, Islandia o Suecia, entre otros, criban un amplio grupo de enfermedades; en concreto en Italia se publicó recientemente (agosto de 2016) una ley que conduce a la uniformización y ampliación de las enfermedades metabólicas a cribar en todos los neonatos italianos para un número cercano a las 40 patologías.

Los requisitos establecidos por la OMS, los conocidos criterios de Wilson y Jungner (1968), a día de hoy son contemplados con una visión amplia por la mayoría de los países desarrollados y hay publicadas revisiones de los mismos, incluso de la propia OMS (Bulletin of the World Health Organization. Vol 86. No. 4 April 2008:241-320).

Consideramos que el documento de la Sociedad Española de Epidemiología al que nos estamos refiriendo recomienda uniformizar el cribado neonatal en España, teniendo como válidas únicamente las evaluaciones realizadas por la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Este planteamiento que en principio podría parecer lógico, es un freno a la realidad, pues al tratarse de enfermedades muy minoritarias, mientras no se disponga de datos acumulativos significativos y publicados, las agencias no podrán establecer ratios de coste-efectividad de esos cribados y por tanto establecer recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia científica. Baste como referencia todos los pormenores que tuvo que enfrentar el propio hipotiroidismo congénito, paradigma del cribado neonatal, establecido por Jean H. Dussault (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 84, Issue 12, 1 December 1999, Pages 4332-4334) que no fue ni siquiera aceptado por la Sociedad Canadiense de Endocrinología; incluso revistas como Clinical Chemistry o The New England Journal of Medicine, llegaron a etiquetar ese cribado como "irrelevante".

Estamos de acuerdo en que un sistema público quiera tener seguridad en lo que cubre y lo que no, si es acertado o no, y que lo decida sobre la base de la literatura científica publicada, pero bajo esta norma, nunca se tendrán nuevos datos, ni se publicarán nuevos resultados que permitan tener idea de si es adecuado o no cribar nuevas enfermedades y por tanto añadirlas a la cartera de enfermedades cribables. Sobre todo cuando el coste analítico de cribarlas es el mismo que el de no cribarlas.

Entendemos que se quiera uniformidad entre los programas de cribado de las diferentes CCAA, pero esto no debería llevar a un retroceso a la baja, excluyendo de las carteras de servicios enfermedades que actualmente se están diagnosticando en el período neonatal por esta vía. En todo caso, conseguir la uniformidad al alza.

Un planteamiento adecuado sería iniciar un estudio detallado en el que se recojan los datos acumulados de todas las enfermedades que se están cribando en las diferentes CCAA; de este modo podremos conocer la situación real en nuestro país aprovechando nuestra propia experiencia y realizar un estudio coste/beneficio para que desde el MSSSI se tomen decisiones al respecto, con los datos reales sobre la mesa.

Nuestras sociedades científicas han demostrado amplia experiencia en la elaboración de protocolos de diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas, realización de talleres específicos de grupos de enfermedades, cursos online y presenciales, así como en comunicaciones y ponencias en sus congresos, que reflejan la experiencia asistencial de los profesionales que trabajan en España en cribado neonatal y que están en contacto directo con la realidad de los pacientes; por todo ello no debemos ser excluidas de los ámbitos de decisión en el tema que nos ocupa. Reiteramos nuevamente que la perspectiva de Salud Pública y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, no debe ni puede ser la única a considerar.

Por todo lo expuesto, consideramos que a día de hoy, y con la experiencia acumulada de centros como el de Galicia, Cataluña, Andalucía, Murcia, Aragón o Madrid entre otros, no se pueden cuestionar unilateralmente los paneles de patologías a cribar ya que ni los afectados detectados precozmente, ni los familiares de los mismos, ni la sociedad lo comprendería. La evidencia mayor de la eficacia de estos programas son los pacientes detectados e integrados en nuestra sociedad, ellos también deben ser oídos y considerados.

El presente documento ha sido trasladado a la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH), entidad que aglutina a las diferentes asociaciones de pacientes y familiares que, a través de su presidente, ha manifestado el total respaldo al mismo.



Federación Española de Enfermedades
Metabólicas Hereditarias

Llama la atención una guía <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5> sobre galactosemia, en forma resumida en *J Inherit Metab Dis* 2017;**40**:171–176; hace mención al artículo hecho en Galicia y no discute el asunto [en la página seis, dice: Varela-Lema et al. recently concluded that existing evidence is insufficient to establish the appropriateness of NBS for CG (Varela-Lema et al 2016 <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9936-y>) NBS is not further addressed in this guideline.], no da opinión de experto, que si da en otras secciones, por lo que decimos en la página 93, que es fraudulento, al poner el título que trata el diagnóstico y no incluye la TN, yendo directamente a la confirmación diagnóstica.

El trabajo hecho en Irán, Neonatal Screening: Cost-utility Analysis for Galactosemia [Hatan N, Askarian M, Shirvani S, Siavashi E. *Iran J Public Health* 2017;**46**(1):112-119 <http://ijph.tums.ac.ir>], claramente muestra las ventajas de hacer la tria neonatal de galactosemia.

En el artículo en *Analyst*, Microchip in situ electrosynthesis of silver metallic oxide clusters for ultra-FAST detection of galactose in galactosemic newborns urine samples, [<https://doi.org/10.1039/c6an01716a> L García-Carmona, D Rojas, MC González y A Escarpa, *Analyst*, 2016;**141**:6002-6007] hay un error, en el que se me involucra, en la página 6003 se escribe “Urine samples from previously diagnosed newborns were obtained from the center for diagnosis of metabolic diseases (Madrid, Spain), which is conducting a Newborn Screening Program by collecting solid-phase urine samples and paired blood samples [24]”; la cita 24, mía y de C Colón, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.06.001> *Mol Genet Metab* 2010;**101**:95-98, corresponde a un trabajo en que decimos que los únicos Newborn Screening Programs in Spain que incluyen la muestra de orina son los de Extremadura, Galicia y Murcia; más recientemente en Cataluña, solicitan la muestra de orina en papel, para hacer pruebas de segundo nivel (tier), cuando en la muestra de sangre inicial aparece un resultado que lo aconseje –Extremadura dejó de utilizar la orina-. En Madrid, como en el resto de España, hace muchos años que la eliminaron o en algunos pocos lugares nunca la utilizaron. Como dicen en agradecimientos, las muestras de orina se las facilitó Celia Pérez Cerdá from the center for diagnosis of metabolic diseases (Madrid, Spain), el CEDEM, que citan correctamente en el párrafo “Anonymized human samples from patients, remnants of samples referred to the laboratory (CEDEM) for diagnosis or follow-up, were used, with the corresponding informed consent from patients or their legal guardians”. Queda claro que las muestras que obtuvieron no eran de un Newborn Screening Program, que el CEDEM no ejecuta.

Considero un error pensar que porque el sistema “is very suitable for point-of-care and decentralized analysis, ..., this approach opens novel avenues not only for ultrafast galactosemia diagnosis but for future point-of-care testing; providing novel alternatives

for decentralized monitoring Thereby, a novel screening method for fast and reliable galactosemia diagnosis using a portable ... is envisioned. Esto es improbable, un operador necesitaría trabajar siglos para encontrar un caso y la inexperiencia, hace dudar de la calidad de tal Programa, lo que ya se comprobó en los inicios con el ensayo del Cl_3Fe , también en orina, para detectar PKU. El centralizar en laboratorios miles de análisis es necesario para poder ver casos, además permite progresar en el estudio de enfermedades minoritarias, al disponer de masa crítica para trabajar, tanto humana como material, con medios que no se pueden emplear en minifundios; además los avances obtenidos, benefician simultánea e inmediatamente a toda la población. También hay que plantearse cuantos analitos hay que determinar o cuantificar o identificar o caracterizar al lado de cada bebé, lo que obligaría a disponer de equipo o equipos complejos en cada una de las maternidades. Por otro lado, aunque en algún caso es necesario emplear un ensayo y una alícuota de muestra, para un analito concreto, marcador de una enfermedad y así se ha venido haciendo por la mayoría, hasta la llegada de la espectrometría de masas en tándem, otros nunca lo hicimos así y empleamos procedimientos abiertos, que permitían detectar en un solo proceso y una sola alícuota de muestra, muchos analitos –muchas enfermedades- (básicamente cromatografía en papel); hoy sigo apostando por el abordaje por grupos, para las enfermedades de depósito lisosomal, con reactivos inespecíficos, para ir luego definiendo a modo de marcha analítica, empleando cTLC, de que patología y tipo se trata. E insisto en que, en estos Programas son preferibles los reactivos inespecíficos, de amplio campo de detección-reacción, que abren una ventana para mirar quien pasa, para a continuación ir acotando al reconocer a los paseantes; que emplear reactivos para una sola enfermedad; se puede discutir mucho al respecto, desde los puntos de vista químico analítico, clínico o epidemiológico. Recuerdo que en “The 5th European ISSN Congress in Newborn Screening, Reykjavik, Iceland, June 10-12th 2007”, una profesora de una Universidad catalana, iba para informarse, con idea de ver la posibilidad de emplear métodos ***point-of-care*** en TN, ni que decir tiene que la disuadí y de vuelta a casa le envié un correo-e. con datos y argumentos en la línea de lo expuesto ahora. Los POC son necesarios en la TN de defectos de audición, que emplean potenciales evocados o patología cardíaca, empleando oximetría de pulsos o ecocardiografía. Podría ser útil en el caso de galactosemia, en las maternidades que dispongan del equipo, para adelantar la detección. Algunos proponen esto para el seguimiento de dietas y otras terapias en afectados por metabopatías, para autocontrol, como los diabéticos; pero si las empresas de diagnóstico in vitro, no tienen beneficio por ser muy pocos los posibles clientes, sería necesario un convenio con un organismo público u otra financiación. Como ejemplo ver la propuesta para autocontrol de los fenilcetonúricos.

https://www.researchgate.net/publication/318317764_A_Proposal_for_a_Pocket_Phenylalanine_Determination_System_An_Appeal_for_Support

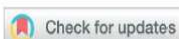
Los Autores del escrito en *Analyst*, advertidos por mí del error hicieron una corrección:

Analyst



CORRECTION

[View Article Online](#)
[View Journal](#)



Cite this: DOI: 10.1039/c7an90072d

Correction: Microchip *in situ* electrosynthesis of silver metallic oxide clusters for ultra-FAST detection of galactose in galactosemic newborns' urine samples

Laura García-Carmona, Daniel Rojas, María Cristina González and Alberto Escarpa*

DOI: 10.1039/c7an90072d
rsc.li/analyst

Correction for 'Microchip *in situ* electrosynthesis of silver metallic oxide clusters for ultra-FAST detection of galactose in galactosemic newborns' urine samples by Laura García-Carmona *et al.*, *Analyst*, 2016, **141**, 6002–6007.

Within the Reagents and newborn urine samples section, on p. 6003, the second paragraph contains incorrect information and should be replaced with the following:

“Urine samples from previously diagnosed newborns were obtained from the center for diagnosis of metabolic diseases (CEDEM; Madrid, Spain).”

Ref. 24 is also removed from both the text and the References list and the subsequent reference citations within the paper are not renumbered. Therefore, this article does not contain any citation for ref. 24.

The Royal Society of Chemistry apologises for these errors and any consequent inconvenience to authors and readers.

Open Access Article. Published on 12 September 2017. Downloaded on 12/09/2017 14:24:31.
This article is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported Licence.



Había propuesto añadir este párrafo, que los autores no consideraron oportuno: Galicia is the only Nationality in the Kingdom of Spain screening newborns for galactosemia, from 1978 [1]. Perhaps the idea of using the instrument in a newborn screening program is not very accurate, it supposes what some criticize, saying “perpetuate the newborn screening model, a test and a disease” [2] and doing it next the baby seems unsafe, since that an operator would need centuries of work to see a case, and inexperience can produce false negatives, as was seen in the beginning of these programs with the urine Cl_3Fe test, to detect PKU and also false positives, although the latter has an easy remedy.

The urine tests improve their positive and negative predictive values, when their results are normalized with respect to the creatinine concentration in urination.

- 1). Alonso-Fernandez JR. Tría neonatal de galactosemia: Situación del ensayo en orina. Neonatal galactosemia screening: Urine assay situation. *Rev Lab Clin* 2009;**56**(7):133-134.
- 2). Marsden D, Levy H. Newborn Screening of Lysosomal Storage Disorders. *Clin Chem* 2010;**56**(7):1071-1079.

8.- Me permito copiar algunos párrafos, ya mencionados en parte, que escribí en otros contextos, con algunas modificaciones y adiciones:

Con referencia al artículo: Nicholls SG, Newson AJ, Ashcroft RE. The need for ethics as well as evidence in evidence-based medicine. *J Clin Epidemiol* 2016;**77**:7-10 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.05.006>

Comento:

Las Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETS) y la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), que nacieron para evitar o remediar despropósitos, son hoy "peor remedio que la enfermedad". Nacieron precisamente para eso, evitar que intervenciones médicas, supongan que sea "peor el remedio que la enfermedad". Pero hoy las pseudointervenciones médicas de AETS y MBE son muchísimo "peor remedio que la enfermedad". Impiden el progreso de la medicina, pues impiden la producción de evidencia, que ha de ser un continuo, al que no se le pueden poner puertas, que es lo que pretenden los informes de AETS y MBE, prohibiendo de hecho, actuaciones, y no digamos nada de informes, que lo reducen todo a un algoritmo de decisión o de diagnóstico, sin posible intervención de criterios del profesional o éticos; el ojo clínico sigue siendo necesario, incluyendo a los profesionales del laboratorio y a los afectados. Los algoritmos de decisión o los algoritmos de diagnóstico, pueden ayudar y ser útiles cuando hay que manejar muchos datos, tienen el problema de que pueden dar resultados sesgados, dependiendo de cómo se construyan, estaríamos seguros de que no hay sesgo, si se demostrase que no hay otro algoritmo posible; esto, en el caso de falta de ética, permite que se puedan construir algoritmos manipulados, por intereses ideológicos o mercantiles, lo que se traduce, por ejemplo, en el cálculo de índices económicos. En otro orden de cosas, como en el caso de las enfermedades raras y concretamente en las que se detectan en los programas de tria neonatal, en los que se manejan unos pocos marcadores, en general no se necesitan algoritmos diagnósticos; distinto es el caso cuando hay un paciente sin diagnóstico en el que es conveniente contemplar infinidad de resultados en un solo procedimiento analítico "omas" o varios. Por otro lado, al hablar de una enfermedad rara en particular, no se puede pensar en manejar las matemáticas de los "Big Data", ellas son consustanciales con los "Minimum Data". Esto origina quebrantos en la salud de las personas y las lleva a la muerte prematura. Es lo que pasó a principios del siglo XX, tras el descubrimiento del Radio, que los "snob" de Nueva York, se lo inyectaban para tener más energía, hasta que empezaron a deteriorarse y morir, con lo que pasó rápidamente de moda (aunque las etiquetas de las aguas minerales, siguieron poniendo hasta hace poco "muy radioactivas"); es de esperar que el "esnobismo" de las AETS y de la MBE, en que se han convertido en ocasiones, pase rápidamente de moda, cuando empiecen a aparecer episodios de deterioro de la salud, consecuencia de sus informes, que originen escándalos, al producir muertes, como los que se están dando, por la aplicación de decisiones políticas, avaladas o enmascaradas por comisiones de expertos, de no administrar determinados fármacos eficaces; lo que está ligado a las AETS y a la MBE.

Sugiero hacer referencia a que, ***lo que hacen los epidemiólogos, referente a enfermedades minoritarias, con frecuencia es erróneo***, por estar ellos que nacieron con las infecciones, más formados para manejarse con las mayoritarias; es algo que está en el ambiente de los que trabajamos en este campo, que vemos perjudicadas muchas veces las posibilidades de avanzar, por estudios de "agencias de evaluación de tecnología sanitaria", que hacen dictámenes de "medicina basada en la evidencia", con frecuencia desfavorables, lo que impide producir evidencia (pescadilla que se muerde la cola). Los que estamos en esto no nos manejamos con los algoritmos y tratamientos matemáticos-estadísticos de datos, que retuercen a su antojo. Copio unas líneas que escribí en un correo-e., referente a un trabajo sobre galactosemia hecho aquí, por funcionarios de la Dirección Xeral de Saúde Pública y Avalia-T, sin conocimiento de los que trabajan y trabajamos en el asunto, que conocieron la publicación por mí, cuando ya estaba jubilado.

Lo publicado en *BMJ* 2014;**348**:g3725, <https://doi.org/10.1136/bmj.g3725> el 13 de junio de 2014, cuando pide una ***Vuelta a la Verdadera (Real) Medicina Basada en la Evidencia***. Aunque no está enfocado a estos Programas, hace algunas referencias a ellos y a la Salud Pública y me permito copiar algunas líneas y citas:

----*Although evidence based medicine has had many benefits, it has also had some negative unintended consequences.*

----*Many who support evidence based medicine in principle have argued that the movement is now facing a serious crisis // [PLoS Med 2005;2:e124] // [J Primary Health Care 2012;4:92-7]*

----*Some so called evidence based policies seem to be based largely on political conviction // [BMJ 2013;347:f5125] // [Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD009009]*

----*As Harrison and Checkland observe: "As the language of EBM becomes ever more embedded in medical practice, and as bureaucratic rules become the accepted way to implement "the Best evidence", its requirements for evidence are quietly attenuated in favor of an emphasis on rules // [Evidence-based practice in UK health policy. Routledge, 2009]*

----*Lengthy and expensive reviews that are "methodologically robust" but unusable in practice often fail to inform, inspire, or influence // [Healthcare Policy 2006;1:21-33]*

----Un artículo en *Med Clin (Barc)* 2015;**145**(Supl 1):43-8, se permite decir: *"la visión de la salud como un bien de consumo más y como un fin, y no como un medio para lograr otros fines"*. Dice que lo corrige con la prevención cuaternaria. Cuando la salud es un fin, no un medio para lograr otros fines, aunque sea necesario para lograrlos.

El Síndrome del Aceite Tóxico, visto como una Metabopatía Adquirida, posiblemente de Depósito.

- En el Reino de España el organismo que se ocupa de las Enfermedades Raras nació con el Síndrome del Aceite Tóxico (SAT), lo que me hace recordar lo que me comentó el Dr. en Química, José Francisco Alonso Picón, alumno mío en Química Analítica (su promoción me puso en la orla): Me dijo que dejó de ser Neumonía Atípica, cuando apareció un lactante afectado, el único lactante que lo era, tenía en común con el resto de la familia afectada, el chorrito de aceite que le ponían en el biberón, (lo que no es mala práctica, como sabemos, los lípidos son necesarios para el correcto medro del cerebro en el lactante); ese aceite, en un Laboratorio de Aduanas, lo sometieron a cromatografía en capa fina (TLC) y aparecieron manchas anómalas, que para los químicos experimentados en multitud de análisis de aceites, sometidos a TLC, que pasan por aduanas, les pusieron en alerta de la adulteración. Alonso Picón fue Químico de Aduanas (el nombre completo es Profesor Químico de Aduanas) antes de ser funcionario de la Xunta de Galicia, que sigue siendo. El desnaturalizar el aceite de colza con anilina fue efectivo, ya que no pudieron *re-naturalizarlo*, los codiciosos traficantes que lo decoloraron y desodorizaron (la anilina es un líquido incoloro, que por acción del aire se pone amarillo, rojo, por último pardo, de olor aromático y urente –que escuece, ardiente, abrasador-; sirve para obtener sustancias que se usan en tintorería y con fines terapéuticos; es un veneno enérgico, produce **ANILISMO**, es hemático, y origina metahemoglobina, por lo que en la fase aguda, debería aparecer cianosis, que no se dio; se conoce que en animales es mutágeno); la química de los colorantes es muy antigua y se sabe la forma de decolorar y desodorizar cualquiera de ellos, por lo que no sé porque se condenó al químico y funcionario que dijo que se podía desnaturalizar el aceite de colza con anilina, ignoro si le preguntaron si se podía decolorar y desodorizar, supongo que no, ya que los químicos sabemos que decolorar y desodorizar es factible. La descripción anterior de cómo se llegó a la correlación con el aceite desnaturalizado, no difiere básicamente de lo publicado por el diario **El País** https://elpais.com/diario/1981/06/14/espana/361317618_850215.html el 14 de junio de 1981 “«Fue el doctor Tabuenca Oliver, subdirector del Hospital del Niño Jesús, quien descubrió que un determinado aceite vendido a granel era el causante de la neumonía atípica», ha dicho a la agencia Efe el director general del Laboratorio Central de Aduanas, Manuel Hernández Bolaños. «El doctor Tabuenca se presentó el pasado miércoles, día 3, en el laboratorio diciéndonos que había que aislar un producto tóxico..., trajo como única muestra aceite de la casa de los enfermos» ... El director del laboratorio dependiente del Ministerio de Hacienda dijo también que «nadie sabía nada en España cuando el doctor Tabuenca me entregó la muestra» ... puntualizó ... «hay que decir que el producto tóxico ha sido aislado por los químicos y farmacéuticos». A través de un niño de seis meses de edad, ... Este hallazgo ..., se produjo tras analizar minuciosamente las dietas de los ... niños ingresados ... y llegar a la convicción de que el aceite estaba presente en la totalidad de las dietas. Inusualmente, el niño era alimentado ... con papilla rehogada con este mismo producto.”. En otro artículo periodístico en **Cambio 16**, el 6 de abril de 1987, “Yo investigué el síndrome tóxico”, se dice que Tabuenca y Bolaños que es químico y farmacéutico, eran amigos personales y para disipar dudas, que dice el autor

del artículo, tener Bolaños, digo que el lactante no comía tomates ni el biberón contenía hortalizas. HERNANDEZ BOLAÑOS, M. –Director del Laboratorio Central de Aduanas (LCA)-, en el Resumen de la ponencia: estudio químico de aceites tóxicos [Summary report on the chemical study of toxic oils]. In: Symposium Nacional "Síndrome Tóxico" [National Symposium on the Toxic Oil Syndrome], Madrid, 11-12 June 1982. Madrid, Ministry of Health and Consumer Affairs, 1982, pp. 544-551, primer documento escrito del trabajo realizado en el LCA, que conozco, no lo describe exactamente así, dice que “en solo unos días se llegó a la conclusión de que en el aceite existían anilidas de ácidos grasos de colza con pequeñas proporciones de anilina” –Tabuenca le pidiera que buscara tóxicos-. “Posteriormente se demostró que esos productos procedían de un aceite de colza de importación al que se añadía 2% de anilina para que no pudiera utilizarse en la alimentación humana”. Cuando se refiere al fraccionamiento del aceite, en los procedimientos micro-químicos, incluye las técnicas cromatográficas tanto la capa fina (CCF) como la líquida (HPLC); en el apartado de “Técnicas cromatográficas de separación” dice, “el análisis de lípidos por CCF ha adquirido actualmente una gran importancia por su economía, sencillez y rapidez, especialmente la que utiliza como material adsorbente gel de sílice de alta eficacia (HP)”; más adelante dice que “ha empleado también esta técnica para detectar la posible presencia de productos de oxidación de la anilina” colorantes amarillos y rojos.

En la sentencia que condena a los importadores y manipuladores del aceite tóxico, se lee <<En el mes de junio de 1981 el doctor Tabuenca, del Hospital del Niño Jesús, tras haber acudido infructuosamente a otros organismos, pidió a Manuel Hernández Bolaños (MHB) que el Laboratorio Central de Aduanas le hiciera unos análisis, en busca del agente productor de la entonces denominada neumonía Tóxica ... MHB se mostró dispuesto a colaborar y recabó autorización de la Dirección General de Aduanas (DGA). El día 4 de junio, al sospechar el doctor Tabuenca la relación de la enfermedad con el consumo de aceite en garrafas de 5 litros sin etiqueta, por haber constatado la existencia, en una familia de afectados, de un lactante enfermo, que solo tomaba, como los adultos, una cucharada de ese aceite, el Laboratorio Central analizó una muestra del mismo, detectando la presencia de componentes extraños, anilidas grasas, lo que fue inmediatamente comunicado al doctor Tabuenca, que en la tarde del día 9 de junio hizo llegar estos datos al entonces Director General de la Salud, Luis Valenciano>> (De los Hechos Probados. Sentencia de 20 de mayo de 1989. Sala 2ª de lo Penal. Audiencia Nacional). Tomado de J Izquierdo-Martin. La justicia del accidente, variaciones sobre el síndrome del Aceite Tóxico Español. *Revista de Antropología Social* 2003;12:287-320.

En mi opinión el SAT es una metabolopatía adquirida, posiblemente de depósito, su nombre debía acabar en “osis”, como mucopolisacáridosis, cistinosis, oligosacáridosis... etc. Habría que investigar lo depositado en los tejidos y órganos afectados y como está en las células; habría que repasar la histopatología, con esta mirada. El que produzca cronicidad, puede deberse a daños tisulares irreversibles. Es una situación muy adecuada para estudiar como actuó la epigenética. El aceite en el biberón, no se calienta como al freír. Tabuenca JM en *The Lancet* el 12 de septiembre de 1981, página 567, dice que el riesgo fue mayor cuando el aceite se tomó crudo que cuando se usó para freír, el rehogado de que habla la noticia en **El País** supone calentar, lo que disminuiría el riesgo, aunque el biberón tampoco está frío. Posiblemente Tabuenca y demás colaboradores del Hospital, que correlacionó el aceite del biberón con la afectación, que no eran epidemiólogos sabían la epidemiología necesaria para hacer la correlación, y se habían preocupado de hacer la

encuesta dietética, lo que indica que no descartaban la intoxicación alimentaria; en el artículo en *The Lancet*, no menciona esta contribución, y los químicos, no dieron importancia a lo que encontraron con un procedimiento que cuesta dos duros y era uno más de la rutina. Otro gallo cantaría si fueran los técnicos del CDC, que fueron llamados, los que lo identificasen, a los que informó Tabuenca de su hallazgo con lo que finaliza la noticia, y más si hubieran empleado costosos y sofisticados procedimientos; a W. Harry HANNON, uno de esos técnicos que vinieron del CDC de Atlanta (su campo de trabajo es el laboratorio analítico), le oí que la llamada fuera ridícula, que no se les necesitaba para nada. No digamos nada si fuera un estudio epidemiológico, con muchas matemáticas, lo que llevara a la identificación, (la epidemiología, no parece que quedara muy bien, ver R. Dolla *Gac Sanit* 2000;14(Supl 3):72-88. The aetiology of the Spanish Toxic Syndrome: interpretation of the epidemiological evidence. Etiología del Síndrome Tóxico: interpretación de la evidencia epidemiológica). Eso seguro que tendría repercusión, **lo que fue realmente, permanece ignorado, salvo que fue la Dra. en Química Da. Gertrudis de la Fuente Sánchez, quien coordinó el trabajo (hablando con médicos y analistas de aceite, esto solo lo dijo ella).** Después de esto se hicieron muchos estudios epidemiológicos (esto sí es una epidemia), que fueron tenidos en cuenta por los Tribunales de Justicia, que condenaron a los responsables de la intoxicación alimentaria; esta epidemiología no precisa las herramientas matemáticas de las que hago una crítica negativa por su utilización sesgada en lo concerniente a Enfermedades poco Prevalentes.

En marzo de 2018, había recogidos en SciFinder 58 y en PubMed 213, artículos sobre el tema (entrando con "toxic síndrome rapeseed oil"), en ninguno aparecía la Dra. de la Fuente como autora; la etiología del síndrome la relacionan con el sistema inmunológico, se menciona la susceptibilidad genética, pero no se plantean la influencia del medio químico en la expresión génica y como esta puede estar modificada, es decir la contribución epigenética al síndrome (recordemos que la anilina es mutágeno en animales). Algún artículo refiere endocitosis y estudia el acúmulo de lipoproteínas en células endoteliales vasculares, endosomas, aparato de Golgi y retículo endoplásmico en el compartimento endolisosomal; también hay alguno que refiere restricciones genéticas o los límites de la epidemiología, que a pesar de utilizar muchas matemáticas no consiguió llegar a descifrar la etiología, como se proponía. La revisión más reciente, de 2001, a los 20 años de producida la intoxicación, hace un relato muy completo y termina centrándose en el mecanismo inmunológico y ve similitudes con la reacción de injerto contra huésped, en este caso el injerto puede ser el tejido dañado, habrá que centrarse en el daño tisular.

En esta metabolopatía adquirida, no se trata de que exista una vía metabólica interrumpida, para que aparezcan metabolitos anormales, consecuencia de forzar la actividad de vías metabólicas secundarias, al ingerir nutrientes ordinarios y no parece que el agente tóxico y los metabolitos anormales que aparecen, interrumpen vías metabólicas (que es la etiología y patogénesis con que transcurren la mayoría de las intoxicaciones). Lo que parece es que surgen vías metabólicas inactivas en ausencia de las circunstancias provocadas por el agente o agentes tóxicos (de alguna forma estos tóxicos hacen camino al andar). El sustrato tóxico y sus metabolitos, en parte se excretaran, formando algún tipo de moléculas (no he visto ningún trabajo que analice orina y heces en los afectados –sería deseable en los afectados, antes de correlacionarlo con

la intoxicación, cuando se llamaba neumonía atípica, mientras siguieron consumiendo el aceite tóxico, si se conservasen muestras de orina y heces-; sí, hay trabajos que analizan orina de ratones, en los intentos de reproducir la enfermedad en animales de experimentación) y en parte permanece en las células, en forma de moléculas que no se excretan, el depósito en las células puede ser distinto según el tipo de células y no progresa desde el momento en que se interrumpe el aporte del sustrato tóxico.

Algunos trabajos encuentran un fenotipo proteico incluyendo haptoglobulinas, distinto en los afectados, el que aparezcan proteínas en el suero de afectados, que no se encuentran en los controles –también expuestos al aceite tóxico, del mismo lote-, supone una expresión génica modificada, consecuencia del efecto de la epigenética (se puede decir que es consecuencia de las circunstancias, que decía José Ortega y Gasset). El que ese efecto se produzca, requiere que haya genes susceptibles de esa modificación de su expresión. Otros trabajos encuentran un perfil lipídico alterado. El que las mujeres sean las más afectadas, puede significar que genes en los cromosomas XX (algún trabajo señala al cromosoma 6), sean los más susceptibles de modificar su expresión, o simplemente están presentes y se expresan en esas circunstancias. El que un ser vivo sea capaz de un determinado desarrollo o evolución, es que tiene elementos –genes- necesarios para ello, aquellos individuos que no los posean serán incapaces de evolucionar, o más simple, que existan genes que se expresen en esas circunstancias, que no lo harían en ausencia de tales circunstancias; esto significa que no hay cambio en la expresión de un determinado gen o genes, lo que hay es expresión de un gen o genes, que no se expresarían sino se encuentran con esas circunstancias; igual que puede haber genes que se activan, puede haberlos que se inactivan y dejan de expresarse en presencia de esas circunstancias (lo que podría explicar porque no se ha reproducido el síndrome en animales de experimentación, que no tienen los mismos genes y polimorfismos, que los humanos) [en el Paular (Rascafría), el 23 de junio de 1994, durante la 1ª Reunión Estatal de Expertos en Errores Innatos de Metabolismo, hablando de las posibilidades presentes en aquel momento y futuras de la tria neonatal, dije que «El ADN podría ser un “marcador predictivo” cuando en el periodo neonatal no se expresa esa información genética que va a desencadenar la patología y que podría no expresarse nunca si el afectado no se expone al sustrato o agente que no metaboliza adecuadamente o es co-causante»], en este caso se expone al

<http://www.eurospine.org/ViewFullText.aspx?doi=10.1007/s10193-004-0001-0>
sustrato o agente que no debió existir nunca]; esto es conocido en el caso de algún anestésico, que para algunos individuos es mortal, por tener algún gen o genes, que se expresan en su presencia, con ese resultado; lo mismo pasa en las alergias y otros procesos ligados a reacciones inmunológicas, que también se dan en este síndrome.

En el caso de los individuos incapaces de evolucionar, si las circunstancias son letales para los no evolucionados, estos desaparecerán y con ellos los genes no aptos para cambiar su expresión. En este caso los no afectados, pueden ser los que no posean el gen o genes o polimorfismos, que resultan activos o modifican su expresión en esas circunstancias y por lo tanto no produzcan el sustrato o el metabolito o metabolitos depositados intracelularmente (en metabolopatías congénitas que causan desordenes de depósito lisosomal, esto equivaldría al tratamiento llamado “restricción del sustrato”, inactivando

enzimas que lo produzcan), o que dispongan del gen que codifique la enzima que rompa la molécula depositada y la excrete o si esto lo realiza un gen que modifica su expresión, resultando activo, que esté presente.

Otros trabajos encuentran metabolitos anormales, tóxicos, marcadores relevantes, utilizados intentando reproducir la enfermedad en ratones, sin éxito. En enero de 2002, se dice que algún trabajo estudia (en abril de 2001) la posible relación entre varios polimorfismos genéticos que regulan actividades enzimáticas implicadas en el procesamiento de múltiples xenobioticos y el riesgo de SAT y que puede haber diferencias cualitativas y cuantitativas en la actividad metabólica de las proteínas enzimáticas, codificadas por alelos mutados “slow-acetylator” NAT2 (Polimorfismo N-Acetiltransferasa 2), que juega un papel protector, que permite sobrevivir largo tiempo; mientras que los “rapid acetylators” tendrán un mayor riesgo de morir en la fase aguda de la enfermedad; por lo que puede haber afinidad selectiva entre algún componente tóxico del aceite de colza desnaturalizado y alguno de los mutados “slow-acetylator”. El trabajo de abril de 2001, de Margarita G. Ladona y col. en *Environmental Health Perspectives* 2001;109(4):369-375, se marca como objetivo determinar si la población SAT, heredó un perfil genético particular con respecto al metabolismo de la enzima xenobiótica, lo que implicaría una capacidad metabólica alterada o aumentada frente a la exposición química; lo que está en la línea de lo aquí planteado; pretende probar la hipótesis de que los sujetos del caso pueden presentar un perfil metabólico diferente de sus controles, lo que indicaría que la capacidad metabólica de la enzima de los sujetos del caso se asoció con intoxicación por xenobioticos SAT y los transformó; dicen que es difícil y desafiante evaluar los perfiles metabólicos que ocurrieron hace 19 años en el momento de la intoxicación masiva; añaden que, la modulación epigenética de la expresión de la carga genética en pacientes supervivientes causada por enfermedad SAT o por factores fisiológicos y ambientales debería haber operado en cada sujeto que presente la capacidad metabólica (fenotipo presente); sin embargo, el perfil farmacogenético de cada sujeto habría sido el mismo {la modulación epigenética es la que sería distinta}, dicen que por lo tanto, las determinaciones farmacogenéticas realizadas ahora pueden arrojar información interesante para explicar las diferencias individuales de susceptibilidad del individuo a la exposición al tóxico en el pasado y proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos de desintoxicación/intoxicación implicados en los brotes tóxicos masivos; su trabajo, les lleva a decir que, los pacientes con haplotipos mutantes homocigotos NAT serían los primeros en riesgo; los tipos heterocigotos y homocigotos salvajes estarían consecutivamente implicados porque las dosis acumulativas agotarían la capacidad metabólica de cada sujeto; señalan aspectos, que sugieren que un factor metabólico es la base de las diferencias encontradas en la población afectada, citan una referencia para decir que, factores genéticos, inmunológicos o metabólicos están implicados en la patogénesis de este tipo de enfermedades; lo que les lleva a decir que, las diferencias farmacogenéticas observadas solo se explicarían por un verdadero factor de riesgo; no encuentran relación con el sexo, comentan la posibilidad de que exista una modulación epigenética asociada con las mujeres.

Parece que el tratamiento corrector, tendría que eliminar los depósitos intracelulares, posiblemente rompiendo las moléculas acumuladas y facilitando su diuresis. Lo indicado en este caso, es la **Medicina de Precisión**, antes llamada Medicina Personalizada, que es la Farmacogenética, y en definitiva es nada más y nada menos, que la actualización de las Fórmulas Magistrales.

Ángel Pestaña, en un editorial de Med Clin (Barc) de 1997, no deja en muy buen lugar a la epidemiología española, al escribir “Por otra parte, el apoyo externo del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta fue decisivo a la hora de encarrilar la investigación epidemiológica.” En esta revisión, a los 15 años de investigación del SAT, concluye que, “los recientes avances en la epidemiología e inmunopatología del SAT ponen de manifiesto el papel patogénico central de la respuesta inmune alterada por derivados de la anilina, que puede ser responsable indirecta –por oposición a una acción tóxica directa– de las lesiones generalizadas del endotelio vascular.” En 1996 Andreu Segura Benedicto, en otro editorial en Gaceta Sanitaria, titula “El Síndrome del Aceite Tóxico y la Epidemiología”, dice que la autoridad sanitaria anunció la etiología de la epidemia el 10 de junio de 1981, atribuida al consumo del aceite ilegal, unos 40 días después de la aparición de los primeros casos el 1 de mayo, dice que se ha considerado un plazo inaceptablemente largo, lo que es obvio si se tratara de un brote epidémico de origen conocido, pero no tanto para una nueva enfermedad, aunque la gravedad exigiera rapidez; dice que podría haberse llegado antes si la respuesta sanitaria hubiera sido otra y tiene interés el análisis de las características de la respuesta y valorar su adecuación, siquiera teórica; con este fin hace una descripción del episodio epidémico; dice que los recursos humanos en vigilancia epidemiológica se vieron desbordados, aun cuando se recurrió a la ayuda de un epidemiólogo del CDC y que los recursos dedicados a la investigación clínica y básica eran mucho mayores, la salud pública, la medicina preventiva y la epidemiología, jugaron un papel secundario, el control de la epidemia adquirió un cariz marcadamente asistencial; más adelante dice que hay que considerar la relativa bisoñez de algunos epidemiólogos españoles, lo que llevó a las autoridades a prescindir de los epidemiólogos y condujo a una actitud ásperamente autocrítica entre los salubristas y epidemiólogos implicados, con deterioro de las relaciones profesionales e incluso personales; menciona el Plan del SAT que siguió al Programa de Atención y Seguimiento; no aparece por ningún lado la Dra. Gertrudis de la Fuente.

En un artículo, también de 1996, Arnaiz-Villena y col. estudian factores de susceptibilidad genética, el sexo y polimorfismos HLA, en los intoxicados.

Las Enfermedades Raras, por el escasísimo número de casos, son la antítesis de las epidemias, que se dan con números enormes de afectados; sin embargo el SAT, es una Enfermedad Rara por su etiología, aún hoy desconocida y su clínica sistémica nunca antes descrita; pero se trata de una epidemia, por los más de 20,000 afectados y más de 400 muertos, en un territorio reducido, bien delimitado; con alta morbi- mortalidad; en un periodo de tiempo corto, perfectamente establecido; en un extracto social de una población, fácilmente identificable y medible; con causa identificada. Es Rara por la causa que la origina, aunque la alimentación y el metabolismo están en el origen de multitud de patologías, empezando por los Errores Innatos del Metabolismo, que son el objeto principal de esta monografía, que sí son raros, por poco prevalentes.

Este planteamiento debe verse en el marco de lo que en otro tiempo se llamó Filosofía Natural o Filosofía de la Naturaleza, antes de que Kant publicara “Crítica de la Razón Pura” y debe comprobarse físicamente, como postularon

los Positivistas. Es solo una disquisición "filosófica", por si puede inspirar a alguien, que profundice en el asunto con conocimientos de genética y epigenética, que yo no tengo. En cualquier caso, este planteamiento, como dice algún artículo, podría encuadrarse entre las múltiples y diversas –y en algunos casos disparatadas- hipótesis etiológicas, propuestas por una amplia variedad de personas.

Este apartado solo pretende sugerir una idea de posible etiología y patogénesis de la intoxicación. Consecuencia de una nueva metabopatía adquirida.

Es paradójico que el químico y farmacéutico Manuel Hernández Bolaños, que fue decisivo para descubrir el origen de la epidemia, sea el químico funcionario condenado a 6 meses de prisión, en sentencia firme del TS, porque en 1973, en respuesta a una solicitud de la empresa LICSA a la Dirección General de Aduanas, el Laboratorio Central de Aduanas, informó con la firma de su director MHB, que se podía desnaturalizar el aceite de colza con aceite de anilina, en sustitución del aceite de ricino, para usos industriales, lo que a mi entender sigue siendo correcto. El funcionario del Ministerio de Agricultura, Federico Povedano Alonso, fue igualmente condenado a 6 meses de prisión, era jefe de la sección de importación de productos agrícolas y transformados, y tenía orden de prestar "atención preferente" a las licencias de importación de ese aceite, que estaban creciendo de una manera vertiginosa. Tomado de J Izquierdo-Martin.

La justicia del accidente, variaciones sobre el síndrome del Aceite Tóxico Español. Revista de Antropología Social 2003;12:287-320.

La somera revisión, puede dejar trabajo importante sin comentar, que pueda contradecir lo planteado.

*Esta intoxicación alimentaria, me lleva a recordar lo que se hablaba en mi casa, del Laboratorio Municipal de Ourense, que había iniciado el 01/04/1910, pero que empezó a funcionar en 1911 -así consta en la primera Memoria-Resumen ese año-, mi abuelo materno José Fernández Martínez, que lo dirigió hasta que el Instituto Provincial de Higiene lo absorbió –el 03/12/1920, el Inspector provincial de Sanidad, D. José Luis García Boente, se dirigió al Ayuntamiento, proponiendo su incorporación al Instituto, no lo consiguió y en la Memoria del Laboratorio de 1926, se da cuenta de su ampliación; el Alcalde D. Marcial Ginzo Soto, el 11/04/1928, solicita, que el Ayuntamiento sea exceptuado, del pago de la cuota que pudiera corresponderle para sostenimiento de la Brigada Sanitaria provincial, da una serie de razones, entre las que destaca el Laboratorio-, pasando a ser subdirector del instituto, al que me refiero en otros apartados de esta monografía; de su lucha contra los fraudes y adulteraciones de alimentos y como había litigado con empresas de alimentación, llegando al Tribunal Supremo, con sentencia a su favor en todos los casos, después de eso, los almacenistas, llevaban voluntariamente al Laboratorio Municipal, las muestras de la mercancía, que no compraban, hasta tener el resultado de la analítica –lo que llevó a que las empresas y fabricantes de alimentos trataran de manera especial lo destinado a Ourense, cuidando de su pureza y calidad, así consta en el escrito del Alcalde de 11/04/1928-, esto en algunos municipios era obligatorio y otros lo recomendaban, en Ourense los comerciantes del ramo de alimentación, lo consideraron necesario; entre otras adulteraciones, encontró vino tinto, al que habían añadido yeso,-en un apéndice de la Memoria del Laboratorio Municipal, del año 1914, páginas 41-63, *EL ENYESADO DE LOS VINOS*, da amplia información sobre esta mala práctica, lo que ya había publicado en la prensa diaria-; este vino le permitió convencer al Concello y a la población de la contaminación del agua de la fuente “da praza do Ferro”, vertió el vino decomisado en un lugar ya indicado en las páginas 13-14 de la Memoria-Resumen de 1915, y de la fuente manó vino.*

Parece que los controles sanitarios de principios del siglo XX, pudieran detectar mejor que 70 años más tarde la adulteración.

Laboratorio Químico y Micrográfico Municipal
DE ORENSE

MEMORIA-RESÚMEN

DEL AÑO DE 1911

PRESENTADA POR EL DIRECTOR DEL LABORATORIO

D. José Fernández Martínez



ORENSE
IMP. Y PAP. DE «LA REGIÓN»
1912

PRIMERA MEMORIA-RESUMEN DEL LABORATORIO MUNICIPAL DE OURENSE

La utilización de **Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria, que surgen en los 1990s** [los orígenes de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias se remontan a la década de los setenta en Estados Unidos (OTA 1972). En Europa la actual Agencia de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (1991) y la Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (1992), fueron las primeras], [Cataluña 1991, Vascongadas 1992, Canarias 1995, Andalucía 1996, Galicia 1999, C. Madrid 2001, Asturias 2018, Reino de España ISCIII 1994], para decidir que se tiene que hacer y que no en la Atención Sanitaria y que medios se tienen que emplear y cuando y cuáles no. Dicen Basarse en la Evidencia Científica, pero los que aprecian y valoran la evidencia, y forman parte de esas agencias, mayoritariamente funcionarios, que realizan revisiones bibliográficas, clasifican las publicaciones científicas con criterios epidemiológicos y llegan a unas conclusiones, que no siempre se corresponden con la realidad y a veces no ven la realidad más cercana.

Hay quienes, practicando una ortodoxia mal entendida, toman esos dictámenes como dogma de fe y los que no practicamos esa religión y no creemos en esos dictámenes, somos herejes, cuando la ciencia lo que no es, es dogmática. Si desde que los matemáticos, se negaron a llamarle a su ciencia, exacta, no hay ninguna ciencia exacta y las ciencias de la salud, siempre se otorgaron y reivindicaron, como característica, su discrecionalidad, en las que la discrepancia y las segundas opiniones y más, son lo común [esto lo comprobé fehacientemente en los años 1993 a 1998 –ambos incluidos- en que asistí en calidad de asesor técnico de la Subdirección General de Ordenación Profesional del Ministerio de Sanidad y Consumo, a las reuniones de las Comisiones Calificadoras que validan las respuestas correctas en los exámenes de las pruebas selectivas de acceso a plazas de formación sanitaria especializada para QUÍMICOS (QIR); en la sala de internacional del Ministerio, compartida entre otras con la Comisión para MÉDICOS (MIR), comprobando como esta última mantenía, con mucha frecuencia, largas discusiones para fijar la respuesta correcta a cada pregunta, lo que sucedía raramente en el caso de la de QUÍMICOS, siendo comentado el hecho por los representantes del Ministerio en la Comisión de la que formaba parte (extrañados de que nosotros rara vez discrepáramos, por desconocimiento de cómo se construye la verdadera ciencia), lo que pone claramente de manifiesto la característica mencionada de la discrecionalidad]. Los que entendemos esos dictámenes como opiniones más o menos cualificadas, que si vienen de quienes producen la ciencia, que son los más indicados para apreciar y valorar la evidencia, como hacen desde 1901, casi todos los años, los miembros de la Academia Sueca de las Ciencias, cuando otorgan los Premios Nobel, los tenemos como muy relevantes.

Sentadas esas dos premisas previas, los que discrepamos del planteamiento de la Xunta de Galicia, que pretende prescindir de los análisis de la muestra de

orina en papel, porque los que elaboraron el dictamen aplicado al caso, desconocen los análisis que se hacen en Galicia en esa muestra (que dejó de utilizarse en la mayor parte de los programas de TN y ya “no se lleva”) y la pretensión de limitar las enfermedades a detectar, cuando la metodología que se empleó y emplea en Galicia con ese fin, es abierta y detecta en el mismo proceso, simultáneamente, muchas enfermedades; con el mismo coste, que es bajo, para una que para cuarenta o más; contrariamente a otros abordajes en la detección de enfermedades, que necesitan un proceso separado para cada enfermedad, con el consiguiente coste y consumo de muestra, para cada una. Conocedores además de los beneficios para los afectados, sus familias y por ende la sociedad y el sistema de salud, en ausencia de ningún tipo de daño personal y social, además de estar plenamente incorporado a la cultura sanitaria de Galicia y constituir un derecho adquirido de los gallegos. Decimos que debe quedar claro, que estamos plenamente legitimados para discrepar y como somos los que producimos la ciencia, se nos debe reconocer mayor relevancia, que a los que no han producido la ciencia aplicada en Galicia. Lo nuestro no es anatema.

El **antetítulo** de esta monografía, que se refiere a la evidencia científica, está ahí desde el primer borrador, en el artículo publicado en 2009 ²⁰⁰, el editor lo pasó al resumen.

9.- Otro trabajo publicado en junio de 2014 [Boyle CA, Bocchini JA, Kelly J. **Reflections on 50 years of Newborn Screening.** *Pediatrics* 2014;**133**(6):961-963] en el que el último de los autores es el padre de un niño con leucodistrofia de Krabbe. Dicen que ahora casi la totalidad de los 4 millones de recién nacidos anuales en Estados Unidos, son triados para un amplio conjunto de condiciones médicas significativas, empleando manchas de sangre seca y ensayos POC *{estos ensayos POC, no permiten universalizar la tría, están justificados en detección de sordera, empleando potenciales evocados o en patología cardíaca, con oximetría de pulsos o ecocardiografía y siempre que, como en estos casos, el bebé sea examinado-explorado, lo que es obvio}*, llevando al diagnóstico precoz y tratamiento de más de 12,500 recién nacidos cada año; dicen que la tría neonatal es un éxito de salud pública incalificable, salva vidas, previene discapacidades severas y es un buen uso de los dólares limitados en cuidados de salud; aclaran que no es un análisis, sino un complejo sistema que incluye la tría inicial para identificar niños con una alta probabilidad de tener la enfermedad, un ensayo diagnóstico y el seguimiento para identificar los casos verdaderos y el consiguiente tratamiento de la enfermedad; para hacer este sistema eficiente y efectivo, requiere varios protagonistas clave, incluyendo salud pública, atención primaria y especializada y familias; reflexionan sobre estas 3 perspectivas, indicando que se refieren solamente a algunas de las consideraciones y avances importantes en Tría Neonatal. Desde la perspectiva de salud pública. Collen Boyle escribe sobre “Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)”, que incluye como línea básica 29 condiciones *(enfermedades)* y como se fueron añadiendo otras condiciones *{la última añadida en 2015 fue la enfermedad de Pompe}*, al final del escrito se refiere a la coordinación entre las familias y los sistemas de atención clínica. Desde la perspectiva de la atención sanitaria, Joseph Bocchini escribe, que mucha de la atención de la tría neonatal está en el proceso de análisis, no en el proceso de seguimiento de resultados positivos y manejo después del diagnóstico; la misión inicial de la atención sanitaria es el seguimiento en tiempo adecuado de todos los niños con tría positiva, para identificar los verdaderos positivos, mientras se explica cuidadosamente a las familias que los falsos positivos son frecuentes; la única forma de hacer esto bien, es tener un buen conocimiento de la condición particular en consideración y que hacer en el caso de que un positivo en la tría resulte un verdadero positivo; el beneficio de la tría neonatal es el inicio pre sintomático del tratamiento y seguimiento continuo durante la vida y trabajar para minimizar

barreras a un cuidado eficaz (p. ejem. facilitando acceso equitativo a terapias caras) y asegurando que reciben una buena atención primaria (p. ejem. inmunizaciones); hay muchas oportunidades para los pediatras y otros sanitarios de atención primaria, de participar en la mejora de la tría neonatal, como verificar que todos los recién nacidos son analizados, trabajar con las familias para hacerlas sabedoras de los resultados y ayudarlas para establecer y mantener la casa médica que apoye a las familias en la navegación por el conjunto de opciones de tratamiento; a causa de que estas condiciones son raras y la evidencia de la efectividad del tratamiento puede basarse en datos escasos, los clínicos a cargo de pacientes identificados por medio de la tría neonatal, deben compartir con familias, investigadores y agencias de salud pública los datos recogidos, necesarios para mejorar los tratamientos; se requieren dianas de investigación, para entender las consecuencias a largo plazo de las condiciones “tratadas”, particularmente consecuencias no anticipadas, tales como la fenilcetonuria materna. Desde la perspectiva de la familia, James Kelly, como dijimos padre de un niño diagnosticado a los 4 meses de leucodistrofia de Krabbe, escribe que después del diagnóstico, con su mujer Jill, crean una fundación, mientras aprenden más, acerca del único tratamiento disponible para la enfermedad de Krabbe, trasplante de sangre de cordón, también aprenden que para que este tratamiento sea efectivo, debe realizarse antes del inicio de los síntomas, que en el caso de su hijo fue en los primeros meses de vida; es como resultan inmersos en la tría neonatal, no solamente para la leucodistrofia de Krabbe, sino para todas las enfermedades, para cada niño y conocen la importancia de abogar por la ampliación de la tría neonatal, para cada enfermedad; conocen que el trabajo de las familias es en gran parte causante del éxito de la tría neonatal; saben que el primer niño diagnosticado y tratado, con enfermedad de Krabbe a través del programa de tría neonatal de Nueva York, inició la escuela infantil en septiembre de 2013; las familias y grupos de pacientes deben continuar jugando un papel clave, facilitando el cambio, que debe afectar a los más preciosos y más vulnerables ciudadanos, los recién nacidos. Terminan el trabajo diciendo que la atención debe enfocarse en mejorar el conocimiento de los marcadores bioquímicos, genéticos o fisiológicos e intervenciones efectivas para otras condiciones de presentación temprana. *{El Sistema Sanitario español, da respuesta sin problema, a las inquietudes planteadas en este artículo}.*

10.- Nuestro buen amigo, Eurico Camargo Neto, de Porto Alegre, Brasil, publicó en 2015, el libro **Breve História da Fenilcetonúria e do Começo da Prevenção do Retardo Mental** (ISBN: 978-85-919330-0-6), es un magnífico libro, con mucha información, que complementa otros recientemente publicados. Le hicimos ver algunos errores en la página 44 del libro, relativos a la biografía de Horst Bickel, pone su nacimiento en 1916, cuando la casi totalidad de la información disponible lo fecha el 18 de junio de 1918 y nos dice que vio en una cita de Bickel, que él informó que nació en 1916, nos advierte que en la página 50, al pie de su fotografía, está correcto; describe un peregrinaje por las Universidades de Berlín, Lausana, Friburgo, Innsbruck, Greifswald y Viena, donde defendió su tesis en 1942, sobre la enfermedad de Addison, calificada con Magna cum Laudem; otras fuentes dan otro orden en el periplo, Berlín, Friburgo, Greifswald, Lausana, Innsbruck y Viena, donde se doctoró en 1942; en esa fecha tendría 24 años, creemos que se debe entender que fue cuando terminó los estudios de medicina; sorprende el paso por Lausana en Suiza, donde se habla francés; extraña que no fuese movilizado e incorporado al ejército, durante la guerra que inició Alemania en 1939, recordemos que Austria estaba anexionada a Alemania, no conocemos ningún dato de su participación en la guerra, da la impresión que se escapó de ella, probablemente en Suiza, la guerra acabó en 1945 y no parece posible que se pudiese hacer ninguna especialidad en Hamburgo, inmediatamente antes e inmediatamente después de esa fecha, porque estaba todo destrozado; esta etapa de su currículo, parece que aún debe ser clarificada; lo que está bien documentado es su paso por Zúrich y Birmingham, en donde esta vez sí, obtuvo el título de doctor en 1952, diez años después del de Viena. Discrepamos de las opiniones vertidas en las páginas 131 y 132, concernientes a la muestra de orina y a la cromatografía en papel y capa fina, que nos aclaró que no son las suyas, sino las de los autores que cita, según los interpreta; los problemas que dicen plantea la muestra de orina, se resuelven normalizando con respecto a la creatinina (que ya sabemos que en el recién nacido es baja); las técnicas de cromatografía en papel y capa fina, son muy humildes, sencillas, prácticas y resolutivas, en nuestras manos han dado siempre resultados excelentes, tienen el problema de que por humildes, no prestigian. Nos dice que siguen utilizando técnicas cromatográficas para suero/orina y capa fina para aminoácidos. Eurico, que conoce versiones previas de esta monografía, nos cita repetidas veces, en ocasiones al pie de la letra, referenciando siempre la fuente.

11.- **Llega ELSI a la Tría Neonatal.** Se trata de las consideraciones de **Ethical, Legal, and Social Implications (ELSI)**, las implicaciones éticas, legales y sociales, deben tenerse presentes a la hora de valorar potenciales beneficios y perjuicios de añadir nuevas patologías a un Programa de Tría Neonatal, lo que hasta ahora, prácticamente se ha obviado.

Hay precedentes del empleo de consideraciones ELSI en investigación alrededor de intervenciones en sistemas sanitarios, ahora el artículo “Including ELSI research questions in newborn screening pilot studies” *August 2018 Genetics in Medicine* <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0101-x> , de 18 autores, entre los que está Brosco, del que ya comentamos algunos trabajos y Therell, que me facilitó el artículo; describe sistemáticamente los problemas fundamentales de ELSI que surgen en TN, para ayudar a los investigadores a integrar mejor la consideración robusta de estos temas en los estudios piloto de TN. Para hacerlo identificaron nueve preguntas clave de ELSI que representan importantes desafíos éticos o sociales para la política y la práctica de TN. Las preguntas comenzaron con las actividades del grupo de trabajo de “Parent Project Muscular Dystrophy (PPMD)”, ya mencionado, centrado en las cuestiones de ELSI planteadas por la posible adición de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) a los paneles de TN, a lo que ya nos referimos en la página 144. Las preguntas, que se formulan en el contexto del servicio de salud USA, que no es un sistema sanitario, que no tienen, giran alrededor de cuáles son los principios ELSI aplicables a 1) resultados de detección positivos para una enfermedad; 2) resultados falsos positivos para una nueva enfermedad; 3) resultados falsos negativos para una nueva enfermedad; 4) resultado de portador de una nueva enfermedad; 5) resultados indeterminados relacionados con una enfermedad; 6) indicaciones de costo o asignación de recursos para agregar una nueva enfermedad al RUSP o a un programa de un estado; 7) disparidades de salud o consideraciones de equidad relacionadas con agregar una nueva enfermedad al RUSP o a un programa de un estado; 8) implicaciones potenciales para la confianza del público en el Programa de TN o el departamento de salud, que podrían surgir debido a la adición de una nueva enfermedad; 9) cuando una enfermedad plantea inquietudes con respecto a la autorización de los padres o desafíos a la justificación ética o social para requerir un examen basado en la población. El documento describe cómo llegaron a estas preguntas y el análisis sistemático para contestarlas, después de definir cada

situación y como se aplican los principios ELSI en cada caso; en la pregunta 4) quiero añadir un argumento que no se contempla en el documento y que escuché en una reunión, en mi hospital, de facultativos del Laboratorio con los médicos responsables de los enfermos de fibrosis quística en Galicia, un médico de otro hospital, decía que si el Programa era de Detección Precoz de Enfermedades, el portador no era enfermo y por lo tanto estaba fuera del objetivo del Programa y no tenía que ser informado, con lo que no habría información sobre futuras implicaciones en su descendencia y posiblemente la de otros familiares, con lo que no hay cascada de identificación de portadores, lo que será necesario sopesar. Concluyen que integrar preguntas considerando ELSI en estudios piloto ayudará a los programas de TN a comprender mejor el impacto potencial de la detección de una nueva enfermedad en RNs y familias, y dictará políticas decisivas para maximizar los beneficios y mitigar las potenciales implicaciones médicas o sociales, negativas de la detección.

Ver también Boyer JT y col. (January 2017) ELSI Research Programme of the NHGRI. In: LS. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0005181.pub3>

En un artículo reciente, en forma de entrevista [RA Harrington, FE Harrell. **Tortura de datos y análisis torpes: Traspies con los grandes datos.** *Medscape* – 16 de agosto de 2018; publicada originalmente en *Medscape.com*, el 6 de agosto de 2018], un reglón destacado dice: **“Si torturas los datos confesarán y te dirán lo que desees escuchar”**. {*En otras palabras, si retuerces los datos a tu antojo, cantan lo que quieres que canten*}. Esto no es fiable y en el resto del párrafo contradice la creencia de que, si se utilizan métodos modernos, de repente habrá más información en los datos que la que nunca hubo. Dicen que se está aplicando el aprendizaje automático, sobre todo a enfermedades raras; se puede tener un número limitado de pacientes, pero es posible que tengan un número ilimitado de posibles manifestaciones, todos los tipos de “omas”. A continuación dicen “Si tienes un número limitado de pacientes y cuentas con decenas de miles de posibles factores predictivos {*de diagnóstico*}, no hay forma matemática de que este tipo de investigación funcione; con una excepción: si hay evidencia irrefutable, que de algún modo, todo el mundo pasó por alto {*descubierta ahora*}, lo cual es improbable: es evidencia irrefutable, por ejemplo, que si un sujeto tiene una tal característica, tiene una enfermedad, y si no la tiene, la enfermedad está ausente; si encuentras esa evidencia, no importa que otra cosa arrojen los datos. Dicen {*criticando*

negativamente, lo de hoy}, que esta no es la forma en que se hace hoy la investigación. {Llevado a la TN, digo, que no hay que buscar algoritmos diagnósticos, sino evidencia irrefutable, si tiene tal señal tiene la enfermedad, de no tenerla no hay enfermedad. Añado que, en enfermedades raras hay que buscar evidencia irrefutable}. En otro párrafo se preguntan ¿Cuántos pacientes se necesitan para estimar solo un coeficiente de correlación?, pone el ejemplo de dos trabajos de hace 10 años, que estudiaron la asociación de todo el genoma, para determinar variantes que predijeran el riesgo de padecer cáncer de mama, con la misma clase de cohortes de mujeres y la misma clase de detección sistemática, todo era similar en la configuración; en estos dos artículos, los hallazgos no tenían un solo SNP en común; fue un ejemplo impresionante de la imposibilidad de aprender tanto basándose en tan poco. ¿Estas tratando de hacer un diagnóstico?; si tienes datos adecuados con suficientes casos y controles, tal vez encuentres que hay una señal oculta entre esos miles de variables {esto es imposible en las enfermedades raras, por no tener suficientes casos}. En otro párrafo indican, que ha de tenerse en cuenta, que, al plantear un estudio, hay que preguntarse si lo que se haga tendrá sentido y será predictivo y útil en la toma de decisiones clínicas, si utilizabas muchas pruebas médicas, tenías el resultado de todas las pruebas y si era el médico el que ordenaba o no la prueba, el aspecto que era predictivo era el criterio del médico; el algoritmo de aprendizaje automático, no echó en falta, en ningún momento, alguna o algunas de las pruebas. {El ordenar la prueba, equivale en Tría Neonatal al procedimiento que se elija, que medirá unas determinadas señales, que pueden variar en número y unos procedimientos pueden medir unas u otras, con los mismos fines; a veces, los fines pueden reducirse o ampliarse sin que supongan mayor esfuerzo o variaciones significativas en los costes, que incluso pueden ir en relación inversa. Este es un artículo de divulgación, escrito por dos eminentes profesores de las Universidades de Stanford y Vanderbilt, dedicados a la Bioestadística, en la que soy lego, pero parece que me dan la razón respecto a las opiniones expresadas anteriormente}.

Si para reforzar el valor de un procedimiento de TN y asegurar que un resultado positivo es verdadero, se emplean matemáticas <https://doi.org/10.3390/ijns4030023>, tal como indicando “debe ajustarse la actividad enzimática a estas covariaciones, utilizando métodos de interpolación estadística rigurosa”. Esta necesidad de tener que recurrir a las matemáticas para establecer un posible positivo, nos está diciendo que hay que buscar otros

procedimientos de TN, que no necesiten un algoritmo matemático, para establecer un resultado positivo, no parece algo riguroso, tener que recurrir a ese algoritmo.

En esta monografía el algoritmo, nunca se refiere al diagrama de flujo del procedimiento al que, en algún caso, se le llama plano o mapa del procedimiento o del proceso. Siempre es una expresión matemática.

Sé que me contradigo en el artículo: The TSH threshold in neonatal screening for congenital hypothyroidism: A variable solution *Arch Dis Child* 2011;96(6):565-566 <https://doi.org/10.1136/adc.2010.189340> https://www.researchgate.net/publication/44806541_The_TSH_threshold_in_neonatal_screening_for_congenital_hypothyroidism_A_variable_solution que firmé con C Colón, pero también dejo constancia en esta monografía del procedimiento al que cambiar: Determinación de T₄libre, que en el AutoDELFIA denominamos, en gallego, T₄ceibe (ver página 134). https://www.researchgate.net/publication/318441096_Determinacion_de_Tiroxina_Libre_en_la_Muestra_de_Sangre_en_Fase_Solida_de_la_Tria_Neonatal_con_el_Metodo_DELFIA

La epidemiología de las enfermedades raras, entre otros, esta tratada en los libros *Rare Diseases Epidemiology*, Edited by Manuel **Posada** de la Paz, Stephen C. **Groft**, en 2010 <https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8> consta de 28 capítulos, el 23 Inherited Metabolic Rare Disease, está escrito por Teresa **Pampols** y no hace ninguna referencia a Louis I Woolf. Y *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*, Editors: **Posada** Manuel, **Taruscio** Domenica, **Groft** Stephen, de 2017 <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4> consta de 34 capítulos, el 16 Cost-Effectiveness Methods and Newborn Screening Assessment, por I **Castilla-Rodríguez**, L **Vallejo-Torres**, ML **Couce**, C **Valcárcel-Nazco**, J **Mar**, and P **Serrano-Aguilar**, tampoco incluye referencias a LI Woolf, a pesar de que dice que fue en Cardiff en 1958, cuando por primera vez se demuestra la eficacia y eficiencia de la TN, citando a Bickel e ignorando a Woolf, sin él Bickel no hubiera hecho lo que hizo, Woolf no está citado en la bibliografía, siendo el que llevó el programa de TN a Cardiff; en el apartado 6.3, en el que se pone el ejemplo de la detección de la deficiencia de biotinidasa, para la evaluación económica de la TN, el análisis costo-utilidad se hizo utilizando como principal fuente de datos un registro regional que había recopilado resultados durante 25 años, no lo dice en el texto, pero en la [ref. 36] dice que son los datos de Galicia desde abril de 1987 a octubre de 2013. En el último apartado 16.4 **Limitaciones de la evaluación económica aplicada a la TN**, dicen que, habiendo revisado la

base de la evaluación económica, surgen varias limitaciones cuando se aplica a la evaluación de los programas de TN, incluida la escasez de datos disponibles, la heterogeneidad, la incertidumbre sobre parámetros clave y las dificultades metodológicas para aplicar técnicas clásicas desde el campo de la evaluación económica. **En el resumen escriben:** Hoy en día, las decisiones de financiación de la salud deben estar respaldadas por argumentos sólidos en términos de efectividad y criterios económicos. Después de más de medio siglo de detección neonatal de enfermedades raras, el marco de evaluación económica apropiado para estas intervenciones sigue siendo un desafío. La validez de los métodos estándar para la evaluación económica depende en gran medida de la disponibilidad de pruebas sólidas, pero la recopilación de dicha evidencia se ve impedida por la rareza de las condiciones que pueden beneficiarse de la detección. Además, hay una serie de limitaciones conceptuales y metodológicas que merecen consideración adicional cuidadosa al evaluar la relación costo-efectividad de los programas de detección de recién nacidos. En el capítulo proporcionan una descripción general de los métodos de evaluación económica actuales y los desafíos para su aplicación a los programas de detección de recién nacidos. El 19 Newborn Screening: Beyond the Spot por Tiina K **Urv** and Melissa A **Parisi**, se refiere a la situación en USA, ignoran a Woolf. En el resumen escriben: El Paradigma de detección de recién nacidos, evaluando a todos los recién nacidos en los Estados Unidos para detectar condiciones tratables dentro de las primeras horas desde el nacimiento, ha demostrado ser una historia de éxito notable, en el ámbito de la salud pública al reducir la morbilidad y la mortalidad neonatal e infantil. La Ley de detección de recién nacidos de 2007, “salva vidas” y su sucesora, la Ley de “reautorización” de 2014, legislaron el establecimiento de un Comité Asesor del Departamento de Salud y Servicios Humanos para hacer recomendaciones sobre la detección de recién nacidos y una metodología para establecer y agregar nuevas condiciones a un Panel Uniforme Recomendado de Tría (en las siglas en inglés RUSP), que actualmente incluye 34 condiciones básicas. A pesar de la ausencia de un mandato federal que requiera que cada uno de los estados de USA realice una evaluación de los trastornos incluidos en el RUSP, la mayoría de los laboratorios estatales de salud pública han adoptado las condiciones de este panel. Además, la evolución del proceso de revisión basado en la evidencia para agregar nuevas condiciones al RUSP ha llevado a mejoras en la incorporación del impacto en la salud pública y la viabilidad y las consideraciones de implantación. La cooperación

entre los socios federales que apoyan la implantación y el despliegue de programas de detección radicados en un estado, desarrolla estándares técnicos y materiales de competencia para los laboratorios, revisa y aprueba nuevas plataformas tecnológicas y promueve la investigación para los trastornos detectables, apunta el éxito de la empresa de TN en USA. A medida que se hacen nuevos avances tecnológicos en el ámbito de la secuenciación genómica, el potencial para incorporar estas tecnologías es muy prometedor para la detección en recién nacidos, pero las ramificaciones éticas deben considerarse cuidadosamente para evitar dañar la confianza existente en el programa.

El prefacio de este libro enlaza con ELSI, describe la influencia en la investigación, de las familias de afectados por enfermedades raras, este prefacio pone el ejemplo de una familia de Nueva Zelanda –el libro de origen español se va a las antípodas para buscar un ejemplo- con mucopolisidosis tipo III; como hacen los afectados con distrofia muscular de Duchenne en ELSI; que no es algo nuevo, lo vivimos con Følling descubriendo la fenilcetonuria en 1934 y con Bickel tratándola en 1951 y sigue siendo así en todas partes, con la proliferación de sociedades de afectados por distintas enfermedades raras. En el Reino de España están federadas en FEDER.

Por donde puede ir el futuro de la Tría Neonatal, puede verse, por ejemplo, en: BENEFITS AND BURDENS OF NEWBORN SCREENING: PUBLIC UNDERSTANDING AND DECISION-MAKING. *Per Med* 2014;11(6):593-607.

<https://www.futuremedicine.com/doi/pdfplus/10.2217/pme.14.46>

12.- Revisiones sistemáticas, metanálisis y recomendaciones de Tría Neonatal. Se

trata del trabajo de Sian Taylor-Phillips y col. del Reino Unido [Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; **361**:k1612 <https://doi.org/10.1136/bmj.k1612>], el fin del estudio es tratar de entender si las diferencias entre

países, en las recomendaciones sobre la detección de enfermedades raras con los análisis en manchas de sangre del recién nacido, podrían explicarse en parte mediante el uso de métodos de revisión sistemática. En la introducción repasan la situación actual con amplísimas diferencias de un país a otro, no saben si las diferencias entre los países se deben a diferencias genuinas en la prevalencia de la enfermedad, a los sistemas y prioridades de atención médica, o a las diferencias en el proceso de revisión de la evidencia utilizada para generar políticas, en particular el uso de revisiones sistemáticas. Se refieren a los principios de Wilson y Junger de 1968 y las variantes surgidas desde entonces. Mencionan el sobrediagnóstico, como uno de los principales daños de la TN, debido a la detección de una enfermedad que nunca hubiera causado síntomas en la vida de alguien *{esto no es un falso positivo y no parece fácil que se pueda dar tal cosa, podemos pensar en la pentosuria, pero esto es como decir que tiene el pelo negro}*. Analizaron las decisiones de la política de un país sobre que enfermedades incluir en la TN, para averiguar si se realizaron revisiones sistemáticas y sobre si esto se asoció con la recomendación final de implantar la detección. Calificaron si se consideró la precisión de la prueba, el beneficio de la detección temprana y el sobrediagnóstico, y la relación con la decisión tomada.

Buscaron toda la documentación relacionada con la TN, indicando como lo hicieron. Extrajeron y sintetizaron los datos que describen el proceso de toma de decisiones, para cada enfermedad considerada, para incluir en la TN. Describen los criterios para incluir un documento en el estudio; no incluyeron información de los pacientes. Indican como extrajeron los datos; exponen los criterios para definir una revisión sistemática. Insisten en que en este contexto el sobrediagnóstico se define como la detección de una enfermedad en la prueba de TN que nunca habría producido síntomas en la vida de alguien; incluyen el lenguaje utilizado para describir el sobrediagnóstico, como los fenotipos asintomáticos, la penetrancia y cualquier descripción de personas que permanecen libres de síntomas hasta la edad adulta.

Copio unos párrafos ya escritos en las páginas 90-91 y 187, en los que están incluidas estas posibilidades de sobrediagnóstico y no por eso dejó de hacerse la TN.

En la exposición de las conclusiones finales hechas por Woolf²⁰² se hace la pregunta ¿el caso original tratado por la Dra. Medes de tirosinosis, tenía esta enfermedad? Debo decir que a primera vista parece muy improbable, pero no estoy seguro. Si hay mucha variabilidad en el paso del tiempo sobre la enfermedad y la severidad de los síntomas de un paciente a otro, ¿es concebible que alguno esté completamente libre de síntomas al menos 47 años? Para mí es completamente concebible que este paciente tenga el mismo bloqueo primario que todos los otros, pero por suerte, por casualidad, por alguna peculiaridad del metabolismo, escapa a las peores consecuencias clínicas. Es posible que cientos de personas estén paseando hoy alrededor de nosotros con esta enfermedad exactamente, que son completamente sanos (¿Qué es, exactamente esta enfermedad, genética y bioquímicamente?); de igual forma que descubrimos gente con inteligencia normal, sin ningún desarreglo biológico, que sin embargo está falta de fenilalaninahidroxilasa y excreta ácido fenilpirúvico.

[en el Poular (Rascafría), el 23 de junio de 1994, durante la 1ª Reunión Estatal de Expertos en Errores Innatos de Metabolismo, hablando de las posibilidades presentes en aquel momento y futuras de la tria neonatal, dije que <<El ADN podría ser un “marcador predictivo” cuando en el periodo neonatal no se expresa esa información genética que va a desencadenar la patología y que podría no presentarse nunca si el afectado no se expone al sustrato o agente que no metaboliza adecuadamente o es co-causante>>,....]

Repasando el artículo que publicamos en 2005²⁰⁰, en la página 208 encontramos:

--The possibility that screening at birth might result in unnecessary treatment of a large number of healthy individuals was implicitly argued against by appeal to Penrose's 1951 data on the distribution of IQ among institutionalized phenylketonurics, which suggested that only about 0.1% of phenylketonurics could be in the normal IQ range³⁹.

--La posibilidad de que el cribado al nacer pueda dar lugar a un tratamiento innecesario de un gran número de individuos sanos se argumentó implícitamente apelando a los datos de Penrose de 1951 sobre la distribución del coeficiente intelectual entre los fenilcetonúricos institucionalizados, que sugerían que solo alrededor del 0,1% de los fenilcetonúricos podrían estar en el rango de coeficiente intelectual normal. {Y es de suponer que son más los no institucionalizados, con un IQ normal}.

No por eso dejó de hacerse la tria neonatal de PKU.

Hacen el análisis estadístico, utilizando k de Cohen. Ningún paciente participó en el planteamiento de la investigación ni en la obtención de resultados, o en el diseño o la implantación del estudio; no pidieron a los pacientes que aconsejaran sobre la interpretación o la redacción de los resultados; trabajaron con pacientes o el público para ayudar a difundir los hallazgos, a las audiencias apropiadas.

Identificaron 134 documentos de políticas, 108 de ellos eran de expertos; en total excluyeron 41 documentos; dan las razones de exclusión; después de las exclusiones, quedaron 24 españoles, 23 de USA; de Francia y Reino Unido, 8 de cada; de Bélgica, Japón y Países Bajos, 4 de cada; de Canadá, Finlandia y Alemania, 3 de cada; de Australia, Dinamarca y Nueva Zelanda, 2 de cada y 2 de Australia y Nueva Zelanda conjuntamente. Los informes seleccionados, incluyeron 104 enfermedades en 14 países, dando un total de 276 recomendaciones; dan los resultados del análisis estadístico; y de las 276 recomendaciones, 159 (58%) estaban a favor de la TN, 98 (36%) estaban en

contra y en 19 (7%) no se daba ninguna sugerencia; 60 (22%) de las recomendaciones incluyeron una revisión sistemática; en las recomendaciones, la evidencia de la precisión de la prueba, los beneficios de la detección temprana y el sobrediagnóstico, no se consideraron en 115 (42%), 83 (30%) y 211 (76%), respectivamente; de las solo 60 recomendaciones que emplearon métodos de revisión sistemática -24 documentos españoles-, 21 cubrieron la precisión de las pruebas, los beneficios de la detección temprana y el sobrediagnóstico; observan patrones similares si solo se incluyen las 154 revisiones más recientes (de 2012 en adelante -20 documentos españoles-). De las 60 decisiones que incluyeron una revisión sistemática, 23 (38%) recomendaron la detección, 29 (48%) recomendaron no realizarla y 8 (13%) no hicieron recomendación alguna. Los resultados correspondientes a las 216 decisiones que no buscaron la evidencia de una revisión sistemática fueron 136 (63%), 69 (32%) y 11 (5%). El metanálisis incluyó 24 condiciones, cada una con entre dos y ocho revisiones, con 104 revisiones en total, la probabilidad de tomar la decisión de recomendar la detección fue menor cuando se usó una revisión sistemática. Solo el 22% de las recomendaciones se basaron en la evidencia de una revisión sistemática. Comentan que la decisión de realizar una revisión sistemática podría haber sido impulsada por factores internos del país, por lo que solo pueden sacar conclusiones tentativas *{es curioso que los 24 documentos españoles seleccionados, todos ellos revisiones sistemáticas, encabezan la lista por países, superando a otros demográficamente mucho mayores y también es curioso que 9 sean impulsados por Galicia, donde escribo y otros 9 por Canarias, que demográficamente están por debajo de otros, como por ejemplo Cataluña o Andalucía, habría que sopesar que circunstancias se dan en ellos; en esta monografía, se dan con bastante detalle las circunstancias en Galicia y los desencuentros que se presentaron, previamente a la elaboración de esos estudios, que no cambiaron nada lo ya existente}*.

Encuentran que los informes de políticas que no utilizaron métodos de revisión sistemática tenían más probabilidades de recomendar la detección, lo que les sugiere que una evaluación rigurosa, expone la ausencia o falta de fiabilidad de las pruebas disponibles; dicen que de hecho, varios estudios han mostrado diferencias entre la opinión de expertos y la evidencia investigada; un estudio observó que las recomendaciones profesionales sobre tratamientos para el infarto agudo de miocardio comunicadas a través de artículos de revisión o libros de texto, a menudo contradecían la mejor evidencia del metanálisis de los ensayos disponibles en el momento de la

publicación [Antman EM et al. . A Comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendation of clinical experts. Treatments for myocardial infraction. *JAMA* 1992;**268**:240-248 <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490020088036>] *{esto no tiene nada de extraño, cuando se publica una revisión ya tiene años de antigüedad, la de los documentos analizados, cuando estos se publican y la de la revisión que parte de esos documentos, compruébese con esta, publicada en 2018, pero iniciada años antes, valorando publicaciones de años pasados; la evidencia no se detiene, además alguna vez tiene que crearse, sino se pudo trabajar para crearla, porque no la hay, no será posible el progresar}*. El estudio demuestra que se están tomando muchas decisiones de políticas nacionales acerca de si se deben detectar enfermedades en la TN, sin revisar sistemáticamente la evidencia; dicen que debido a su rareza, no están disponibles, pruebas de ensayos controlados aleatorios, para la mayoría de las enfermedades incluidas en la TN; aunque muchos países han desarrollado sistemas robustos para revisar nuevos programas de TN, descubren que a menudo no se aplican al evaluar si deben detectar enfermedades raras adicionales mediante la TN.

Concluyen diciendo que se requiere investigación adicional para comprender por qué los responsables de las políticas no emplean métodos de revisión sistemática en sus evaluaciones de evidencia; dicen que las posibles razones incluyen costos, tiempo y conocimientos y creencias sobre revisiones sistemáticas [Tricco AC et al. Barriers and facilitators to uptake of systematic reviews by policy makers and health care managers: a scoping review. *Implement Sci* 2016;**11**:4]; **realizar revisiones internacionales para las enfermedades, en varios países reduciría los costes generales; estas revisiones podrían adaptarse a las locales y prevalecer y mejorar el rigor al tiempo que reducen las discrepancias internacionales en la TN. {Añado que habrá que evitar trabajo, gasto –malversación de fondos públicos- y pérdida de tiempo, en revisiones inútiles, por muy robustas que sean y favorecer la creación de evidencia, siempre que se cumpla el principio de beneficencia y sea éticamente recomendable. Sería deseable repetir el estudio, cumpliendo el principio de no maleficencia, eliminando los documentos españoles, que pueden tener un peso excesivo y dando entrada a la participación de los afectados, familiares y allegados, que fueron los que pusieron las bases para su inicio y siguen forzando la ampliación y la investigación en los programas de TN, algo que ya no tiene discusión; dado que **ellos son la mejor evidencia científica, evidencia de eficacia, eficiencia y efectividad, evidencia de necesidad y evidencia viva. Y quienes padecieran efectos adversos, si hubiera falsos positivos y negativos, sobrediagnósticos, sobretratamientos, etc.****

Estos estudios tienen que cumplir los principios éticos, de beneficencia y no maleficencia, y sus autores responder en los casos en que se den perjuicios causados por sus recomendaciones, tanto en un sentido como en el contrario.

Las diferencias entre países enriquecen, por permitir evaluar unas políticas frente a otras, en sana competencia y progresar}.

En Diario Médico del 27/01/2019, Ignacio Hernández Medrano. Neurólogo del Hospital Ramón y Cajal, fundador de 'Savana' y 'Mendelian', dice: “estamos avanzando desde la Medicina Basada en la Evidencia, hacia un nuevo horizonte que podemos llamar Medicina Generadora de Evidencia, ya que con cada búsqueda literalmente se genera un nuevo conocimiento que previamente no existía”. Esto es lo que hacemos los que trabajamos en TN desde que existe, no solo haciendo búsqueda bibliográfica, también haciendo detecciones de afectados y desarrollando medios para hacerlas.

Agradecimientos

A la Prof. Diane B. Paul y a Ian-Charles Coleman por sus provechosas contribuciones (el último también redactó versiones reducidas en inglés, que leyó D. B. Paul durante un viaje en avión), a los Profesores J Peña, M Ugarte y S Rodríguez-Segade, a los Doctores A Maya, J Sabater y ML Couce, por leer y corregir las primeras versiones y animarnos durante la gestación del escrito. Y a los compañeros que trabajaron con nosotros en el Laboratorio por algún tiempo o están actualmente, que aportaron sus ideas y esfuerzos: R Rodríguez-Ferreira, A Val, R Brea, R Quintas, R Varela, F Pellicer, G Fraga, JL Barreiro, C Rey, O Navarro, M Bravo, D Ramos, M Varela, I Graña, C Castiñeiras, P Villar, B Osorio, JA Cocho, MD Bóveda, C Parrado, DE Castiñeiras, AJ Iglesias, MM Rebolledo y JM Fraga, que fue quien tuvo la responsabilidad inicial, junto con J Peña, en el arranque del Laboratorio y Unidad de Metabolopatías en Santiago de Compostela. Y otros muchos que pasaron más fugazmente, desde 1978. También queremos expresar nuestro agradecimiento a las bibliotecarias del Hospital, T Cabana y B González.

A los Dres. JF Alonso Picón y H Caruncho, por autorizar nombrarlos en el contexto en que aparecen.

Agradecemos a la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) y a su presidente D. Aitor Calero García el permiso para reproducir las dos páginas del Boletín de la (Asociación de Fenilcetonúria de Galicia) ASFEGA de 2017.

Bibliografía

- ¹ WOOLF, L.I.; VULLIAMY, D.G. Phenylketonuria with a study of the effect upon it of Glutamic Acid. *Arch Dis Child* **26**:487-494. 1951.
- ² CENTERWALL, S.A.; CENTERWALL, W.R. The Discovery of Phenylketonuria: The Story of a Young Couple, Two Retarded Children, and a Scientist. *Pediatrics*, **105**(1):89-103. Jan 2000.
- ³ GARROD, A.E. The incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *Lancet* vol. ii pp.1616-1620. 1902.
- ⁴ FØLLING, I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* **407**:4-10. 1994.
- ⁵ FØLLING, I. in BICKEL, H.; HUDSON, F.P.; WOOLF, L.I. Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism. Ed. Georg Thiem Verlag. Stuttgart. 1971.
- ⁶ <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/92.html> consultado el 15 de agosto de 2006.
- ⁷ GERHARDT, C. Ueber Diabetes Mellitus und Aceton. *Wiener Med Presse*, **6**:673. 1865.
- ⁸ FØLLING, A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbecillität. *Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie* **227**:169-176. 1934.
- ⁹ FØLLING, A. Excretion of phenylpyruvic acid in urine as a metabolic anomaly in connection with imbecility. *Nord Med Tidsk* **8**:1054-1059. 1934.
- ¹⁰ JERVIS, G.A. Phenylpyruvic Oligophrenia. Introductory study of fifty cases of mental deficiency associated with excretion of phenylpyruvic acid. *Arch Neurol Psychiat* **38**:944-863. 1937.
- ¹¹ PENROSE, L.; QUASTEL, J.H. Metabolic Studies in Phenylketonuria. *Biochem J* **31**(2):266-274. 1937.
- ¹² MUNRO, T.A. Genetics of phenylketonuria. Proc 7th Intern Genet Congr Edimburgh, Scotland, 1939, pp 223-224. 1941.
- ¹³ JERVIS, G.A. The genetics of phenylpyruvic oligophrenia. (A contribution to the Study of influence of heredity on mental defect) *J Ment Sci* **85**: 719-765, 1939.
- ¹⁴ SCRIVER, C.R. Science, Medicine and phenylketonuria. *Acta Paediatr* **155** (suppl. 1):S2-S3. 1996.
- ¹⁵ SCRIVER, C.R. Whatever happened to PKU? *Clin Biochem* **28**(2):137-144. 1995.
- ¹⁶ KOTAKE, Y.; MASAI, Y.; MORI, Y. Umber das Verhalten des Phenylalanins im tierischen Organismus. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* **122**:195. 1922. (Referencia no consultada)
- ¹⁷ WOMACK, M.C.; ROSE, W.C. Feeding experiments with mixtures of highly purified amino acids. VI. The Relation of Phenylalanine and Tyrosine to growth" *J Bio Chem* **107**(2):449-458. 1934.
- ¹⁸ MOSS, A.R.; SCHOENHEIMER, R. The conversion of phenylalanine to tyrosine in normal rats. *J Biol Chem* **135**(2):415-429. 1940.
- ¹⁹ BERNHEIM, M.L.C. BERNHEIM, F. The production of a hydroxyphenyl compound from L-phenylalanine incubated with liver slices. *J Biol Chem* **152** (2): 481. 1944.
- ²⁰ WOOLF, L.I. The Dietary Treatment of Phenylketonuria: Not proven. *Develop Med Child Neurol* **9**(2):244-245. 1967
- ²¹ WOOLF, L.I. Large-scale screening for Metabolic Disease in the Newborn in Great Britain. In Phenylketonuria and Allied Metabolic Diseases pp 50-61. Ed. Anderson J.A, Swaiman K.F, (div.) Children's Bureau, Washington. 1967
- ²² WOOLF, L.I. The dietary treatment of inborn errors of metabolism. *Proc Nutr Soc* **26**(11):1035-1041. 1976
- ²³ BICKEL, H.; GERRARD, J.; HICKMANS, E.M. The influence of phenylalanine intake on Phenylketonuria. *The Lancet*, Oct 17:812-813. 1953.
- ²⁴ BICKEL, H.; GERRARD, J.; HICKMANS, E.M. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* **43**:64-67. 1954.
- ²⁵ GERRARD, J.M. Phenylketonuria revisited. *Clin Invest Med* **17** (5):510-513. 1994.
- ²⁶ BICKEL, H. The first treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* **155**(Suppl.1):S2-S3. 1996.

-
- ²⁷ UBC Reports 1972;**18**(5):9 Vancouver www.library.ubc.ca/archives/pdfs/ubcreports/UBC_Reports_1972_03_01.pdf
- ²⁸ WOOLF, L.I.; GRIFFITHS, R; MONCRIEFF, A. Treatment of Phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *Br Med J* Jan 8: 57-64. 1955. doi: [10.1136/bmj.1.4905.57](https://doi.org/10.1136/bmj.1.4905.57)
- ²⁹ SCHRAMM, G; PRIMOSIGH J. Über die quantitative trennung neutraler. Aminosäuren durch chromatographie. *J Ber Dtsh Chem Gesel* **76B**:373-386. 1943
- ³⁰ BLOCK, R.J.; BOLLIN, D. The Amino Acid Composition of Proteins and Foods, 2nd edn. Springfield, Illinois: Charles C. Tomas, p. 401, 1951
- ³¹ HOFFMANN, G.F. In Memoriam Univ.-Prof. Dr. Med. Dr. H.C. Horst Bickel, PhD, FRCP. *J Inherit Metab Dis* **24** (6): 611-613. 2001
- ³² DENT, C.E. The amino-aciduria in Fanconi syndrome. A study making extensive use of techniques based on paper partition chromatography. *Biochem J* **41**:240-253. 1947.
- ³³ Ref: GB 0120 PP/CED. in <http://www.nationalarchives.gov.uk/> consultado el 4 de agosto de 2006.
- ³⁴ DENT, C.E. Detection of amino-acids in urine and other fluids. *The Lancet* **2**: 637-639, 1946
- ³⁵ CONSDEN, R. ; GORDON, A. H. ; MARTIN, A.J.P.; Qualitative analysis of proteins: a partition chromatographic method using paper. *Biochem J* **38**: 224-232. 1944.
- ³⁶ CONSDEN, R.; GORDON, A.H.;MARTIN, A.J.P., Partition Chromatography of Amino-acids. *Biochem J* **38**: IX, 1944.
- ³⁷ GORDON, A.H.; MARTIN, A.J.P.; SYNGE, R.L.M. Partition Chromatography of Free Amino-acids and Peptides *Biochem J* **37**: Proc XIII, 1943.
- ³⁸ WOOLF, L.I; GRIFFITHS, R; MONCRIEFF, A; COATES, S; DILLISTONE, F. The Dietary Treatment of Phenylketonuria. *Arch Dis Child* **33**(168):31-45. 1958. doi: [10.1136/adc.33.167.31](https://doi.org/10.1136/adc.33.167.31)
- ³⁹ En <http://www.pkuworldlink.org/history.html> consultado el 1 de agosto de 2006.
- ⁴⁰ UDENFRIEND, S; COOPER, J.R. The Enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J. Biol Chem* **194**(2):503-511. 1952.
- ⁴¹ JERVIS, G.A. Deficiency of phenylalanine oxidizing system. *Proc Soc Exper Biol Med* **82**:514. 1953.
- ⁴² PEÑA, J. Fenilcetonuria. *Rev Esp Pediatr* **14**(79):1-26. 1958.
- ⁴³ SUAREZ, M; PEÑA, J. Tres casos de Fenilcetonuria. *Rev Esp Pediatr* **14**(79):27-37. 1958.
- ⁴⁴ MARTINEZ PEREZ, F. Oligofrenia fenilpirúvica. *Rev Esp Pediatr* **11** (6):577-580. 1956.
- ⁴⁵ KOCH, J.H. Robert Guthrie-The PKU Story. Hope Publishing House, Pasadena, CA 91116-USA. ISBN 0-932727-91-3 pp:22. 1997.
- ⁴⁶ PAUL, D.B. The history of newborn phenylketonuria screening in the U.S. in Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. Final Report of the Task Force on Genetic Testing. Editors: Neil A. Holtzman, M.D., MPH; Michael S. Watson, Ph.D. Appendix 5. September 1997.
- ⁴⁷ LAXOVA, R. "Lionel Sharples Penrose, 1898-1972: A personal memoir in celebration of the centenary of his birth". *Genetics* **150**: 1333-1340, 1998.
- ⁴⁸ LAURENCE, W.L., *New York Times*, pg 21, April 4th 1939.
- ⁴⁹ KOCH, J.H. Whatever happened to PKU? in Robert Guthrie-The PKU Story. Hope Publishing House, Pasadena, CA 91116-USA. ISBN 0-932727-91-3 pp:25. 1997.
- ⁵⁰ BIRCH, H.G; TIZARD J. The dietary treatment of phenylketonuria: Not Proven. *Develop Med Child Neurol* **9**:9-12. 1967.
- ⁵¹ BERMAN, P.W; WAISMAN, H.A; GRAHAM, F.K. Intelligence in treated phenylketonuric children: a development study. *Child Develop* **37**:731-735. 1966.
- ⁵² ARMSTRONG, M.D; TYLER, F.H. Studies on Phenylketonuria. I. Restricted Phenylalanine Intake in Phenylketonuria. *J Clin Invest* **34**:565-580. 1955.
- ⁵³ SCRIVER, C.R. Science, Medicine and phenylketonuria. *Acta Paediatr Supp* **407**:11-18. 1994.
- ⁵⁴ CENTERWALL, Willard R. September 28 [PHENYLKETONURIA](https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980220076022) *JAMA*. 1957;165(4):392. doi: [10.1001/jama.1957.02980220076022](https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980220076022)

-
- ⁵⁵ CENTERWALL, Willard R. December 28 [PHENYLKETONURIA](#) *JAMA*. 1957;165(17):2219. doi:10.1001/jama.1957.02980350077023
- ⁵⁶ BAIRD, H.W. A reliable paper-strip method for the detection of phenylketonuria. *J Pediatr* **52**:715-717. 1958.
- ⁵⁷ GONZALEZ BUITRAGO, J.M., Evolución histórica de los laboratorios clínicos. *Quim Clin* **15**:59-66. 1996.
- ⁵⁸ RUPE, C.O; FREE, A.H. Improved test for Phenylketonuria. American Chemical Society. 134th meeting. Abstracts of Papers. pp:63C-64C. 1958.
- ⁵⁹ GIBBS, N.K; WOOLF, L.I. Tests for phenylketonuria: Results of one year programme for its detection in infancy and among mental defectives. *Br Med J* **5151**:532-535. 1959.
- ⁶⁰ BLOXAM, H.R; DAY, M.G; GIBBS, N.K; WOOLF, L.I. An Inborn Defect in the Metabolism of Tyrosine in Infants on a Normal Diet. *Biochem* **77**:320-326, 1960.
- ⁶¹ WOOLF, L.I. Infants Lacking p-hydroxyphenilpyruvate Hydroxylase. In Symposium on Tirosinosis. In Honour of Dr. Grace Medes. Edited by LR Gjessing, Scandinavian University Books. Universitetsfolaget, Oslo/Bergen/Tromso. Munksgaard, Kobenhavn. Svenska Bokförlaget, Stockholm, 1965, pp 24-36.
- ⁶² BERRY, H.K; SUTHERLAND, B; GUEST, GM; WARKAINY, J. Simple method for detection of phenylketonuria. *JAMA* **167**:2189-2190. 1958.
- ⁶³ ARMSTONG, M.D; SHAW, K.N.F; ROBINSON, K.S. Studies on phenylketonuria. II. The excretion of o-hydroxyphenylacetic acid in phenylketonuria. *J Biol Chem* **213**:797-804. 1955.
- ⁶⁴ BOYD, M.M.M. Phenylketonuria: City of Birmingham Screening Survey. *Brit Med J* **1**:771-773. 1961.
- ⁶⁵ FARQUHAR, J.W; KANSAS, E.T; TAIT, H.P. Problems of Routine Screening for Phenylketonuria. *The Lancet*, II, 498-500. 1962.
- ⁶⁶ CENTERWALL, W.R; CHINNOCK R.F; PUSAVAT, A. Phenylketonuria: Screening Programs and Testing Methods. *Amer J Publ Health* **50**(11):1667-1677. 1960.
- ⁶⁷ BERRY, H.K. Procedures for testing urine specimens dried on filter paper. *Clin Chem* **5**:603-608. 1959.
- ⁶⁸ WOOLF, L.I; EDMUNDS, M.E. The Metabolism of Tyrosine and Phenylalanine in Premature Infants: the effect of large doses. *Biochem J* **47**:630-637. 1950.
- ⁶⁹ FRAGA, J.M; ALONSO-FERNANDEZ, J.R; BOVEDA, M.D; COCHO, J.A; BRAVO, M; PEÑA, J. The Organization and Methods of Neonatal and Metabolic Screening in the Regional Screening Centre of Galicia (Spain). In Advances in Neonatal Screening. Ed. B.L. Therrel Jr. Excerpta Medica. pp:481-483. 1987. https://www.researchgate.net/publication/332780648_The_organization_and_methods_of_neonatal_and_metabolic_screening_in_the_regional_screening_center_of_Galicia_Spain
- ⁷⁰ WOOLF, L.I. Excretion of conjugated phenylacetic acid in phenylketonuria. *J Biochem* (Tokyo). **49**(1):IX-X. 1951.
- ⁷¹ BERRY, J.P; WOOLF, L.I. Estimation of phenylpyruvic acid. *Nature* **169**(4292):202-203. 1952.
- ⁷² WOOLF, L.I. Use of ion-exchange resins in paper chromatography of sugars. *Nature* **171**(4358):841. 1953.
- ⁷³ BERRY, J.P; CHESHIRE, J.D; WOOLF, L.I. The photography of paper chromatograms. *Med Biol Illus* **4**(4):223-228. 1954.
- ⁷⁴ WOOLF, L.I; GILES, H. McC. Urinary excretion of amino acids and sugar in the nephrotic syndrome. A chromatographic study. *Acta Paediatr* **45**(5):489-500. 1956.
- ⁷⁵ COCHRANE, W.A; PAYNE, W.W; SIMPKISS, M.J.; WOOLF, L.I. Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *J Clin Invest* **35**(4):411-422. 1956.
- ⁷⁶ COATES, S; NORMAN, A.P; WOOLF, L.I. Phenylketonuria with normal intelligence and Gower's muscular dystrophy. *Arch Dis Child* **32**(164):313-317. 1957.
- ⁷⁷ PAULING, L. "Hervey Lectures". **49**:216. 1953-54.
- ⁷⁸ HSIA, D.Y-Y; DRISCOLL, K.W; TROLL, W; KNOX, W.E. Detection by phenylalanine tolerance tests of heterozygous carriers of phenylketonuria. *Nature* **178**:1239-1240. 1956.
- ⁷⁹ GARROD, A.E. Inborn Errors of Metabolism. 2nd edit. H. Fraud (Holder and Stoughton). London. 1923.
- ⁸⁰ WOOLF, L.I; NORMAN, A.P. The urinary excretion of amino acids and sugars in early infancy. *J Pediatr* **50**(3):271-295. 1957.

-
- ⁸¹ MACKENZIE, D.Y; WOOLF, L.I. Maple Syrup Urine Disease. An inborn error of metabolism of valine, leucine and isoleucine associated with gross mental deficiency. *Br Med J* **30**(5114):90-91. 1959.
- ⁸² KINSBOURNE, M; WOOLF, L.I. Idiopathic infantile hypoglycaemia. *Arch Dis Child* **34**(174):166-170. 1959.
- ⁸³ WOOLF, L.I. The hypoglycaemic effect of leucine and isovaleric acid. *Clin Chim Acta* **5**:327-332. 1960.
- ⁸⁴ BUTTERFIELD, W.J.H; WHICHELOWN, M.J; WRIGHT, P.H; WOOLF, L.I. Hypoglycaemic response to leucine-sensitive man. *Nature* **188**:70. 1960.
- ⁸⁵ WOOLF, L.I. Tests for Phenylketonuria. *Cerebral Palsy Bull* **3**(3):249-254. 1961.
- ⁸⁶ CARTER, C.O; WOOLF, L.I. The birthplaces of parents and grandparents of a series of patients with phenylketonuria in South-East England. *Ann Hum Genet* **25**:57-64. 1961.
- ⁸⁷ WOOLF, L.I. Routine Screening for Phenylketonuria. *The Lancet* **II**:663. 1962
- ⁸⁸ WOOLF, L.I. Nutrition in relation with phenylketonuria. *Proc Nutr Soc* **21**:21-29. 1962.
- ⁸⁹ WOOLF, L.I. Hartnup Syndrome. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* **14**:377-381. 1962.
- ⁹⁰ WOOLF, L.I. Glycinuria. *Bull. Schweiz Akad Med Wiss* **17**:382-384. 1962.
- ⁹¹ WOOLF, L.I. Aminoaciduria. *Br Med Bull* **17**:224-229. 1961.
- ⁹² WOOLF, L.I; OUNSTED, C; LEE, D; HUMPHREY, M; CHESHIRE, N.M; STEED, G.R. Atypical phenylketonuria in sisters with normal offspring. *The Lancet* **17**:224-229. 1961.
- ⁹³ CROME, L; TYMMS, V; WOOLF, L.I. A Chemical Investigation of the Defects of Myelination in Phenylketonuria. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **25**:143-148. 1962.
- ⁹⁴ WOOLF, L.I. Recent work on Phenylketonuria and Maple Syrup Urine Disease (Leucinos). *Proc R Soc Med* **194**:824-826. 1962.
- ⁹⁵ DENT, C.E; WESTALL, R.C. Studies in Maple Syrup Urine Disease. *Arch Dis Child* **36**:259-268. 1961.
- ⁹⁶ WOOLF, L.I. Test and Reagents. En Phenylketonuria. Ed. F.L. Lyman. pp:251-264. 1962.
- ⁹⁷ WOOLF, L.I. Inherited Metabolic Disorders: Galactosemia. *Adv Clin Chem* **5**:1-68. 1962.
- ⁹⁸ WOOLF, L.I. Inherited Metabolic Disorders: Errors of Phenylalanine and Tyrosine Metabolism. *Adv Clin Chem* **69**:97-230. 1963.
- ⁹⁹ GJESSING, L.R. Introduction. In Symposium (ya citado-61-), pp. 7.
- ¹⁰⁰ MEDES, G; BERGLUND, H; LOHMANN, A. An unknown reducing urinary substance in myasthenia gravis. *Proc Soc Exper & Biol Med* **25**:210. 1927
- ¹⁰¹ MEDES, G. CXI. A New Error of Tyrosine Metabolism: Tyrosinosis. The Intermediary Metabolism of Tyrosine and Phenylalanine. *Biochem J* **26**:917-940. 1932
- ¹⁰² BERGLUND, H; MEDES, G; LOHMANN, A. The Effect of Hypercalcemia on the Creatin Output in Myasthenia Gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* **25**:204-205. 1927
- ¹⁰³ FØLLING, A. The Chemistry of Tyrosinosis. En Symposium (ya citado-61-). pp 11-12.
- ¹⁰⁴ MEDES, G. Tyrosinosis. En Symposium (ya citado-61-), pp 13-23.
- ¹⁰⁵ WOOLF, L.I; GOODWIN, B.L. Determination of phenylalanine in blood and urine. *Clin Chem* **10**:146-152. 1964.
- ¹⁰⁶ WOOLF, L.I; GOODWIN, B.L; PHELPS, C.E. Tm-Limited Renal Tubular Reabsorption and the Genetics of Renal Glycosuria. *J Theoret Biol* **11**:10-21. 1966.
- ¹⁰⁷ WOOLF, L.I. Tyrosinosis (inborn hepato-renal dysfunction). *Proc R Soc Med* **59** (9):814-815. 1966.
- ¹⁰⁸ WOOLF, L.I; CRANSTON, W.I; GOODWIN, B.L. Genetics of Phenylketonuria. Third Allele at the phenylalanine hydroxylase locus in Man. *Nature* **213**(79):882-885. 1967.
- ¹⁰⁹ WOOLF, L.I; GOOWIN, B.L. Effect of Dietary Treatment on Frequency of Phenylketonuria Gene. *The Lancet* **I**:216-217. 1967.
- ¹¹⁰ WOOLF, L.I. Phenylketonuria: A Reassessment of Screening by Napkin Test. *Br Med J* **3**(569):862. 1967.

-
- ¹¹¹ WOOLF L.I. Concluding Remarks. En Symposium (ya citado-61-), pp 129-132.
- ¹¹² GENTZ, J; JAGENBURG, R; ZETTERSTRÖM, R. Tyrosinemia. *J Pediatr* **66**(4):670-696. 1965
- ¹¹³ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; CASTIÑEIRAS, D.E; PARRADO, C; FRAGA, J.M; PEÑA, J. Galactose Newborn Screening test for reducing sugars in Urine samples impregnated on paper. En Advances in Neonatal Screening. Ed. B.L. Therrel Jr. Excerpta Medica pp: 233-238. 1987. https://www.researchgate.net/publication/332780669_Galactose_Newborn_Screening_Test_for_Reducing_Sugars_in_Urine_samples_Impregnated_on_Paper
- ¹¹⁴ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; BÓVEDA, M.D; PARRADO, C; PEÑA, J; FRAGA, J.M. Continuous thin-layer chromatography of sugars of clinical interest in samples of urine impregnated on paper. *J Chrom* **217**:357-366. 1981.
- ¹¹⁵ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; PARRADO, C; BÓVEDA, M.D; PEÑA, J; FRAGA, J.M. Inborn Errors of Metabolism of Carbohydrates: A new method for the detection and identification of sugars in urine and blood from samples impregnated on paper. En Neonatal Screening. Ed. H. Naruse and M. Irie. Excerpta Medica. pp: 256-257. 1982.
- ¹¹⁶ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; CASTIÑEIRAS, C; VILLAR, P; COCHO, J.A; BOVEDA, M.D. Continuous evaporative chromatography with a discrete volume of elution in the detection and classification of galactosemias. En Proceedings third Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Ed. H.L. Levy, R.J. Hermos, G.F. Grady. Edit. Nernsp, 305 South Street. Jamaica Plain, MA 02130. USA. pp: 129-130. 1997.
- ¹¹⁷ ALONSO-FERNÁNDEZ JR, CARPINTEIRO MI, BALEATO J, FIDALGO J. Vertical Sandwich-Type Continuous/Evaporative TLC with Fixed Mobile Phase Volume for Separating Sugars of Clinical Relevance in Paper-Borne Urine and Blood Samples in Newborn Screening. *J Clin Lab Anal* **24**(2):106-112. 2010
- ¹¹⁸ BÓVEDA, M.D; ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; FRAGA, J.M; PEÑA, J. Simultaneous elution from sample-paper and loading in thin layer chromatography for differential diagnosis of galactosemias. En Current trends in Infant Screening. Ed. B.J. Schmidt, A.J. Diamant, N.S. Loghin-Grosso. Excerpta Medica pp:181-185. 1989.
- ¹¹⁹ WOOLF, L.I. Mass Screening of the Newborn for Metabolic Diseases. *Arch Dis Childh* **43**(228):137-140. 1968
- ¹²⁰ MAYA, A. Aportaciones al Diagnóstico Precoz de Alteraciones Metabólicas Congénitas en el Recién Nacido. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. 1974.
- ¹²¹ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; FRAGA, J.M; PEÑA, J. Application of pressure paper chromatography to neonatal screening for aminoacidopathies. En International Screening Symposium of Inborn Errors of Metabolism. Nov. 6-9, São Paulo. Brasil. 1988.
- ¹²² ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R. Neonatal Screening for Metabolopathies in less than an hour by pressure paper chromatography. En Neonatal Screening in the Nineties, pp 371. Ed. Wilcken B, Webster D. The Kelvin Press. ISBN 0-646-09223-5. 1991. https://www.researchgate.net/publication/318280742_Neonatal_Screening_for_Metabolopathies_in_Less_than_An_Hour_by_Pressure_Paper_Chromatography
- ¹²³ ALONSO-FERNÁNDEZ, JR; GOMEZ, L.P; CASAS, A; LOPEZ, J.M. Digital Image Processing of Paper Aminoacidograms in Neonatal Screening. En Neonatal Screening in the Nineties, pp 372. Ed. Wilcken B, Webster D. The Kelvin Press. ISBN 0-646-09223-5. 1991. https://www.researchgate.net/publication/324476218_Digital_Image_Processing_of_Paper_Aminoacidograms_in_Neonatal_Screening
- ¹²⁴ WOOLF, L.I; GOODWIN, B.L; CRANSTON, W.I; WADE, D.N; WOOLF, F; HUDSON, F.P; MCBEAN, M.S. A Third allele at the phenylalanine-hydroxylase locus in mild phenylketonuria (Hyperphenylalaninaemia). *The Lancet*, **1** (7534):114-117. 1968.
- ¹²⁵ WOOLF, L.I. Recent studies on galactosemia, phenylketonuria and homocystinuria. *Proc Nutr Soc* **27**(1):88-95. 1968.
- ¹²⁶ WOOLF, L.I. Paediatric Screening for Genetically Determined Metabolic Diseases. *Proc R Soc Med* **61**(8):766-767. 1968.
- ¹²⁷ FRASER, G.R; FRIEDMANN, A.I; PATTON, V.M; WADE, D.M; WOOLF, L.I. Iminoglycinuria –A “harmless” inborn error of metabolism?. *Humangenetik* **6**(4):362-367. 1968.
- ¹²⁸ KENNAWAY, N.G; WOOLF, L.I. Splenic lipids in Gaucher’s disease. *J Lipid Res* **9**(6):755-765. 1968.
- ¹²⁹ HSIA, D.Y.Y; DOBSON, J; KOCH, R; WOOLF, L.I. Sex ratio in phenylketonuria. *The Lancet*. **1**(7663):96. 1970.
- ¹³⁰ KOCH, R; DOBSON, J; HSIA, D.Y; WOOLF, L.I. Conference on sex ratio in phenylketonuria. *J Pediatr* **78**(1):157-159. 1971.
- ¹³¹ WOOLF, L.I; JAKUBOVIC, A; WOOLF, F; BORY, P. Metabolism of Phenylalanine in mice homozygous for Gene “Dilute Lethal”. *Biochem J* **119**(5):895-903. 1970.

-
- ¹³² WINTERBOURN, C.C; WOOLF, F; WOOLF, L.I. Brain lipids of mice homozygous for the Gene "Dilute Lethal" (d1). *J Neurochem* **18**(6):1077-1086. 1971.
- ¹³³ JAKUBOVIČ, A; WOOLF, L.I; CHAN-HENRY, E. The inactivation of phenylalanine hydroxylase by 2-Amino-4-hydroxy-6,7-dimethyltetrahydropteridine and the aerobic oxidation of the latter. The effects of catalase, dithiothritol and reduced nicotinamide-adenine dinucleotide. *Biochem J* **125**(2):563-568. 1971.
- ¹³⁴ WOOLF, L.I; JAKUBOVIČ, A; CHAN-HENRY, E. The non-enzymic hydroxylation of phenylalanine to tyrosine by 2-amino-4-hydroxy-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropteridine. *Biochem J* **125**(2):569-574. 1971.
- ¹³⁵ BICKEL, H; HUDSON, F.P; WOOLF, L.I. Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism. Biochemistry. Genetics. Diagnosis. Therapy. Georg Thime Verlag. Stuttgart. 1971.
- ¹³⁶ FØLLING, A. The Original Detection of Phenylketonuria. En Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism. Biochemistry. Genetics. Diagnosis. Therapy. pp: 1-3. Georg Thime Verlag. Stuttgart. 1971.
- ¹³⁷ WOOLF, L.I. Genetics of Phenylalaninemia in Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism. Biochemistry. Genetics. Diagnosis. Therapy. pp: 103-108. Georg Thime Verlag. Stuttgart. 1971.
- ¹³⁸ WOO, S.L.C; GILLAM, S.S; WOOLF, L.I. The Isolation and Properties of Phenylalanine Hydroxylase from Human Liver. *Biochem J* **139**(3):741-749. 1974.
- ¹³⁹ GILLAM, S.S; WOO, S.L.C; WOOLF, L.I. The isolation and Properties of Phenylalanine hydroxylase from Rat Liver. *Biochem J* **139**(3):731-739. 1974.
- ¹⁴⁰ WOO, S. L. C.; LIDSKY, A.; LAW, M.; KAO, F. T. Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and PKU locus to 12q21-qter. *Am J Hum Genet* **36**: 210S 1984.
- ¹⁴¹ GROVES, A.C; WOOLF, L.I; ALLARDYCE, D.B; HASINOFF, C. Arterial Plasma Amino Acids in Patients Receiving an Elemental Diet. *Surg Forum*, **25**(0):54-56. 1974.
- ¹⁴² WOOLF, L.I; MCBEAN, M.S; WOOLF, F.M; CAHALANES, S.F. Phenylketonuria as a balanced polymorphism: the nature of the heterozygote advantage. *Ann Hum Genet Lond* **38**(4):461-469. 1975.
- ¹⁴³ WOOLF, L.I. A Study of the cause of the High Incidence of Phenylketonuria in Ireland and West Scotland. *Ir Med J* **69**(15):398-401. 1976.
- ¹⁴⁴ COWIE, V.A. Changes in the Heterozygotes for PKU and their possible relationship to the environment in utero. *Ir Med J* **69**(15):401-404. 1976.
- ¹⁴⁵ WOOLF, L.I. The Isolation, properties and assay of phenylalanine hydroxylase from human and rat liver. *Biochem Med* **16**(3):284-291. 1976.
- ¹⁴⁶ DUNN, H.G; DOLMAN, C.L; FARREL, D.F; TISCHLER, B; HASINOF, C; WOOLF, L.I. Krabbe's leukodystrophy without globoid cells. *Neurology* **26**(11):1035-1041. 1976.
- ¹⁴⁷ WOOLF, L.I; GROVES, A.C; MOORE, J.P; DUF, J.H; FINLEY, R.J; LOOMER, R.L. Arterial plasma amino acids in patients with serious postoperative infection and in patients with major fractures. *Surgery* **79**(3):283-292. 1976.
- ¹⁴⁸ WOOLF, L.I. The high frequency of phenylketonuria in Ireland and Western Scotland. *J Inher Metab Dis* **1**(3):101-103. 1978.
- ¹⁴⁹ GROVES, A.C; MOORE, J.P; WOOLF, L.I; DUFFY, J.H. Arterial plasma amino acids in patients with severe burns. *Surgery* **83**(2):138-143. 1978.
- ¹⁵⁰ WOOLF, L.I. Phenylketonuria and its variants. *West J Med* **19**(4):244-247. 1979.
- ¹⁵¹ WOOLF, L.I. Hereditary Tubular Disorders. *Monogr Pathol* **20**:218-238. 1979.
- ¹⁵² WOOLF, L.I. Late onset phenylalanine intoxication. *J Inher Metab Dis* **2**:19-20. 1979.
- ¹⁵³ WOOLF, L.I; HASINOF, C; PERY, A. Estimation of branched-chain alfa-keto acids in blood by gas chromatography. *J Chromatogr* **23**(2):237-245. 1982.
- ¹⁵⁴ WOOLF, L.I. The heterozygote advantage of phenylketonuria. *Am J Hum Genet* **38**(5):773-775. 1986.

-
- ¹⁵⁵ CROCKETT, D.J.; WOOLF, L.I.; MCBEAN, N.S.; WOOLF, F.M.; CAHALANE, S.F. Birth weight and pathogenesis in phenylketonuria. *Intern. J Neuroscience* **54**(3-4):259-266. 1990.
- ¹⁵⁶ WOOLF, L.I. Phenylketonuria in Turkey, Ireland and West Scotland. *J Inher Dis* **17**:246-247. 1994.
- ¹⁵⁷ WOOLF, L.I.; CROCKETT, D.J. Birth weight in Phenylketonuria. *Arch Dis Child* **73**(3):276. 1995.
- ¹⁵⁸ WOOLF, L.I.; CROCKETT, D.J. Reduction in birth weight in Phenylketonuria. *Eur J Pediatr* **156**(2):157. 1997.
- ¹⁵⁹ INCULET, R.I.; FINLEY, R.J.; DUFF, J.H.; PACE, R.; ROSE, C.; GROVES, A.C.; WOOLF, L.I. Insulin decreases muscle protein loss after operative trauma in man. *Surgery* **99**(6):752-758. 1986.
- ¹⁶⁰ FYNLEY, R.J.; INCULET, R.I.; PACE, R.; HOLLIDAY, R.; ROSE, C.; DUFF, J.H.; GROVES, A.C.; WOOLF, L.I. Major operative trauma increases peripheral amino acid release during the steady-state infusion of total parenteral nutrition in man. *Surgery* **99**(4):491-500. 1986.
- ¹⁶¹ GROVES, A.C.; WOOLF, L.I.; DUFF, J.H.; FINLEY, R.J. Metabolism of branched-chain amino acids in dogs with escherichia coli endotoxin shock. *Surgery* **93**(2):273-278. 1983.
- ¹⁶² SNELLING, C.F.; WOOLF, L.I.; GROVES, A.C.; MOORE, J.P.; DUFF, J.H. Amino acid metabolism in patients with severe burns. *Surgery* **91**(4):474-481. 1982.
- ¹⁶³ WOOLF, L.I.; MOORE, J.P.; GROVES, A.C.; DUFF, J.H. Arterial plasma amino acids during the first week following femoral shaft fracture. *J Trauma* **19**(4):244-247. 1979.
- ¹⁶⁴ DUFF, J.H.; VIIDIK, T.; MARCHUK, J.B.; HOLLIDAY, R.L.; FINLEY, R.J.; GROVES, A.C.; WOOLF, L.I. Femoral arteriovenous amino acid differences in septic patients. *Surgery* **85**(3):344-348. 1979.
- ¹⁶⁵ WOOLF, L.I.; GROVES, A.C.; DUFF, J.H. Amino acid metabolism in dogs with E. Coli bacteremic shock. *Surgery* **85**(2):212-218. 1979.
- ¹⁶⁶ GROVES, A.C.; WOOLF, L.I.; O'REGAN, P.J.; BEACH, C.; HASINOFF, C.; SUTHERLAND, W.H. Impaired gluconeogenesis in dogs with E. Coli bacteremia. *Surgery* **76**(4):533-541. 1974.
- ¹⁶⁷ WOOLF, L.I. Gene expression in heterozygotes and synthesis of plasma antihemophilic factor. *Nature* **200**:481. 1963.
- ¹⁶⁸ GILES, H.M.; PUGH, R.C.; DARMADY, E.M.; STRANACK, F.; WOOLF, L.I. The nephrotic syndrome in early infancy: a report of three cases. *Arch Dis Child* **32**(163):167-180. 1957.
- ¹⁶⁹ WOOLF, L.I. The sugar-containing lipids of Gaucher's disease. *Process Biochem* **53**(323rd meeting):XVI-XVII. 1953.
- ¹⁷⁰ LAWSON, A.; MORLEY, H.V.; WOOLF, L.I. The determination of ergothioneine; the non occurrence of ergothioneine in urine. *J Biochem (Tokyo)* **47**(5):513-518. 1950.
- ¹⁷¹ WOOLF, L.I. Paper Chromatography. *Great Ormond St J* **1**: 61-91, 1951
- ¹⁷² WOOLF, L.I. Ergothioneine in urine. *The Lancet*, **1**:757, 1949
- ¹⁷³ SANCHEZ de MEDINA CONTRERAS, J.M. Los orígenes de la detección masiva de enzimopatías en España. Historia del CIAMYC. *Prevención de enfermedades metabólicas congénitas*. año VIII, nº 7:3-4, 1994.
- ¹⁷⁴ UGARTE, M. La Patología molecular, una nueva disciplina. En Homenaje a Federico Mayor Zaragoza. Ed. J.M. Medina, I. Núñez de Castro, M. Ugarte. Editorial: Círculo de Lectores. pp:73-80. Depósito Legal: B-51284-2005. 2005.
- ¹⁷⁵ I. Jornadas del Screening Neonatal en la Comunidad de Madrid. Madrid 30 nov. 1993.
- ¹⁷⁶ MAYOR ZARAGOZA, F. Conferencia de Presentación de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), 25 de octubre de 2006 <http://www.aecne.es>.
- ¹⁷⁷ SABATER TOBELL, J. Comunicación personal. 30/06/1995
- ¹⁷⁸ POLLITT, R.J.; GREEN, A.; MCCABE, C.J.; BOOTH, A.; COOPER, N.J.; LEONARD, J.V.; NICHOLL, J.; NICHOLSON, P.; TUNALEY, J.R.; VIRDY, N.K. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technology Assessment*. **1**: 7. 1997.
- ¹⁷⁹ BICKEL, H. Memories of Professor Dr. Bickel. *Screening* **4**(3): 108-109, 1995.

- ¹⁸⁰ BOE 28/11/2008; **287**: 47689-47690 // JM FRAGA BERMÚDEZ, JR ALONSO FERNÁNDEZ, JA COCHO DE JUAN, MD BÓVEDA FONTÁN, DE CASTIÑEIRAS RAMOS, C COLÓN MEJERAS, AJ IGLESIAS RODRÍGUEZ, M REBOLLIDO FERNÁNDEZ, ML COUCE PICO. Diagnóstico Precoz de los Errores Congénitos del Metabolismo: un camino hacia la salud y la prevención. Edita: Real Patronato sobre Discapacidad. Madrid. 2009. 64 pp. NIPO: 662-09-007-6. Depósito Legal: M-30631-09.
- ¹⁸¹ REBOLLIDO M; COCHO, J.A; CASTIÑEIRAS, D.E; BOVEDA, M.D; FRAGA, J.M. Aplicación de la Espectrometría de Masas en Tándem al análisis de aminoácidos, acilcarnitinas, acilglicinas y ácidos orgánicos en muestras de orina en papel. *Quím Clín* **25**(2):64-74. 2006.
- ¹⁸² DUSSAULT, J.H; LABERGE, C. Dosage de la thyroxine (T4) par méthode radio-immunologique dans l'éluât de sang séché: nouvelle méthode de dépistage de l'hypothyroïdie néonatale? *Union Med Can* **102**(10) :2062-2064. 1973.
- ¹⁸³ DUSSAULT, J.H; COULOMBE, P; LABERGE, C; LETARTE, J; GUYDA, H; KHOURY, J. Preliminary report on a Mass Screening Program for Neonatal Hypothyroidism. *J Pediatr* **86**:670-674. 1975.
- ¹⁸⁴ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R. Propuesta a IZASA (José María Vales, Pedro Bas y Fernando Busch) de la adaptación del procedimiento DELFIA para determinar TSH en suero, a la muestra de sangre en papel. V Reunión Nacional de la Sociedad Española de Química Clínica. Santiago de Compostela, 28 - 29 abril 1985.
- ¹⁸⁵ POMBO, M; ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; BRAVO, M; FRAGA, J.M; PEÑA, J. Diagnóstico Precoz del Hipotiroidismo Congénito y de la Deficiencia de Hormona del Crecimiento. *An Esp Ped* **27**(sup. 28):44-47. 1987.
- ¹⁸⁶ COLÓN, C; ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R. Dépistage de L'Hypothyroïdie néonatal avec un immuno-essai marqué à l'Europium. Étude comparative de courbes de calibrage. Proceedings of "Réunion Européenne sur le Dépistage Néonatal en 1986. Évian (France). 28-30 Apr. 1986.
- ¹⁸⁷ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; CASTIÑEIRAS, D.E; CASTIÑEIRAS, C; VILLAR, P. Determinación de TSH Neonatal con el método DELFIA® reduciendo a dos horas el periodo de Elución-Incubación, concentrando el trazador y el analito. Inmunoensayo 97. La Habana (Cuba). 14-18 September 1997. https://www.researchgate.net/publication/318441217_Determinacion_de_TSH_Neonatal_con_el_Metodo_DELFIA_Reduciendo_a_Dos_Horas_el_Periodo_de_Elucion-Incubacion_Concentrando_el_Trazador_y_Analito
- ¹⁸⁸ COLÓN, C; ALONSO-FERNÁNDEZ, JR. The TSH threshold in neonatal screening for congenital hypothyroidism: a variable solution. *Arch Dis Child* 96:565-566.2011 doi: 10.1136/adc.2010.189340
- ¹⁸⁹ BRADLEY, D.M. Screening the Newborn Population of Wales by the Woolf Technique. *Ann Clin Biochem* **9**:123-125. 1972.
- ¹⁹⁰ LEVY, H.L; COULOMBE, J.T; SHIH, V.E. Newborn Urine Screening. *En Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism. H Bickel, R Guthrie, Hammersen G ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 1980, pp 89-103.
- ¹⁹¹ SWENSON, E.F; WALRAVEN, C; LEVY, H.L. A 25 year experience with newborn urine screening. *En 9th National Neonatal Screening Symposium. Association of State & Territorial Public Health Laboratory Directors.* 1992.
- ¹⁹² AURAY-BLAIS, C; CYR, D; DROUIN, R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* **30**:515-521. 2007
- ¹⁹³ PITT, J.J. Newborn Screening. *Clin Biochem Rev* **31**:57-68. 2010.
- ¹⁹⁴ WONG, L.T.K; HARDWICK, D.F; APPELGARTH. D.A; DAVINSON, A.G.F. Review of Metabolic Screening Program of Children's Hospital, Vancouver, British Columbia 1971-1977. *Clin Biochem* **12**(5):167-172.1979.
- ¹⁹⁵ BRADLEY, D.M. Screening for inherited metabolic disease in Wales using urine-impregnated filter paper. *Arch Dis Child* **50**:264-268. 1975.
- ¹⁹⁶ IRELAND, J.T; READ, R.A. A thin layer chromatographic method for use in neonatal screening to detect excess amino academia. *Ann Clin Biochem* **9**:129-132. 1972.
- ¹⁹⁷ MAYA, A; ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R. Evaluación del Funcionamiento de los Laboratorios de Tría Neonatal en España. Impacto socio-sanitario-científico. 1968-1994. En Prevención de Alteraciones Metabólicas en España. Documentos 44/98. Ed: Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía. Dep. legal: M-13.250-1998. pp: 16-113. 1998.
- ¹⁹⁸ MONCRIEF, A.; WILKINSON, R.H. Sucrosuria with Mental Defect and Hiatus Hernia. *Acta Paediat* **43**(Suppl. 100): 495-516, 1954.

¹⁹⁹ COUCE PICO, M.L.; CASTIÑEIRAS RAMOS, D.E.; BÓVEDA FONTÁN, M.D.; IGLESIAS RODRIGUEZ, A.J.; COCHO DE JUAN, J.A.; FRAGA BERMUDEZ, J.M.; Avances en el diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Jarabe de Arce, Experiencia en Galicia. *An Pediatr(Barc)*, **67**(4): 337-343, 2007.

²⁰⁰ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; COLÓN, C. The contributions of Louis I Woolf to the treatment early diagnosis and understanding of phenylketonuria. *J Med Screen* **16**:205-211, 2009.

²⁰¹ ALONSO-FERNÁNDEZ, J.R; COLÓN C. Newborn Screening in Spain, with particular reference to Galicia: Echoes of Louis I Woolf *Mol Genet Metab* **101**:95-98. 2010.

Figura 17.



Fotografía Reciente del Prof. Louis I. Woolf.

Fotografía reciente del Prof. José Peña Guitián

Fotografía reciente del Prof. Federico Mayor Zaragoza



Fotografía reciente de la Prof. Magdalena Ugarte Pérez

Fotografía reciente del Dr. Juan Sabater Tobella

Dra. Mª José García Muñoz (Marisé)



Figura 18. El Dr. Maya el 18 septiembre de 2010 con motivo de la imposición de la insignia de oro de la Federación Española PKU y OTM en Santiago de Compostela.



Figura 19. Los facultativos del Laboratorio de Metabolopatías, el tercero por la derecha, con gafas, primer autor JR Alonso Fernández; el primero por la derecha, segundo autor C Colón Mejeras; la primera por la izquierda MD Bóveda Fontán; le sigue con gafas JA Cocho de Juan y a continuación DE Castiñeiras Ramos; falta en la imagen AJ Iglesias Rodríguez; la segunda por la derecha es la neonatóloga ML Couce Pico y en el centro el Prof. JM Fraga Bermúdez, Catedrático de Pediatría y Xefe do Servizo de Neonatoloxía e da Unidade de Diagnóstico e Tratamento de Enfermidades Conxénitas do Metabolismo. La imagen corresponde a un reportaje realizado con motivo de la recepción del Premio Reina Sofía 2008, después de entregado en 2009 al Prof. Fraga, que el diario El Correo Gallego hizo "Gallego del mes de julio". Imagen cedida por "Correo TV" (Grupo El Correo Gallego).

Prevención de la Subnormalidad por Hipotiroidismo Congénito. 1976-1985.

En 1976 se inicia un importante esfuerzo del grupo de la Dra. Gabriella Morreale, para implantar en España un programa para la detección precoz del hipotiroidismo congénito en neonatos, con vistas a prevenir su subnormalidad psíquica mediante el tratamiento inmediato con hormonas tiroideas. Los resultados del primer programa de este tipo se obtuvieron en Québec, Canadá en 1974, y nuestro grupo tenía desarrollada la metodología necesaria para ello en 1976, esto es: el radioinmunoensayo de T4 de alta sensibilidad para detectar T4 en dos microlitros de sangre puesta a punto por la Dra. María Jesús Obregón en un estudio piloto subvencionado por la Fundación March (Becas España 2015) [1], publicado posteriormente [2] y el radioinmunoensayo de TSH, técnica puesta a punto en sangre por la Dra. Ana Aranda [3]. Este Programa pudo ponerse en marcha en España ya en 1976, gracias a la ayuda del Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes. Cuando en 1985 se traspasó el programa a la Comunidad de Madrid, se habían estudiado más de 250 000 recién nacidos, habiéndose detectado más de 90 neonatos con hipotiroidismo congénito, que fueron tratados a tiempo con tiroxina para prevenir un daño cerebral permanente [4].

Este tipo de programas se implantaron en España antes que en muchos otros países europeos y americanos gracias en gran parte al esfuerzo de nuestro grupo. Por ello se formó parte de los primeros Comités Internacionales para la organización de simposios y reuniones sobre detección neonatal tiroidea (Conferencia en el I International Meeting on Neonatal Thyroid Screening, Quebec, 1979, II International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, 1982) [5].

La Dra. Morreale contribuyó a la formación de un grupo de cinco personas que han realizado durante muchos años el Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito para la Comunidad Autónoma de Madrid. Asimismo, ayudó a otros grupos que llevan estos programas en otras regiones de España.

Como consecuencia de estos estudios y de la implantación del Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito, así como de los realizados sobre estructura del cerebro en 1982 fue galardonada, junto con F. Escobar del Rey y A. Ruiz Marcos, con el 1er Premio Reina Sofía de Investigación sobre Subnormalidad.

Bibliografía

- [1]. Obregón MJ. Detección precoz de hipotiroidismo congénito. *Serie Universitaria Fundación Juan March*, **111**: 1-34 (1980)
- [2]. Obregón MJ. Thyroxine radioimmunoassay for population surveys using dried blood. Modifications of a highly sensitive method. *Anal Clin Biochem* **19**: 29-34 (1982)
- [3]. Aranda AM, Obregón MJ, Benlloch A, Saukkonen S, Durán García S, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Estudio piloto para la detección precoz de hipotiroidismo congénito en España. *Endocrinología* **28**: 85-90, (1981)
- [4]. Morreale de Escobar G, Perales MC, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Detección precoz de hipotiroidismo congénito, objetivos y actuación. *Endocrinología* **29**: 12-25, (1982)
- [5]. Morreale de Escobar G, Perales MC, Montiel F, Pastor R, Aranda A, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Neonatal thyroid screening in two areas of Spain. In: "Neonatal Screening", H Naruse, M Irie (eds), Excerpta Medica, Amsterdam, Holanda, 115-116, (1983)

Acto de entrega por Su Majestad, del Premio REINA SOFÍA 2008 de Investigación en Prevención de la Discapacidad al Prof. Dr. D. José María Fraga Bermúdez el 4 de marzo de 2009 en el Palacio de la Zarzuela



Fotografía tomada al finalizar el acto de entrega del Premio REINA SOFIA 2008 al Prof. Dr. D. José María Fraga Bermúdez, Catedrático de Pediatría y Decano de la F. de Medicina y Odontología de la Universidade de Santiago de Compostela (USC), Jefe de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas (UDyTEMC) y del Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario-CHUS-SERGAS, a la derecha de Su Majestad. El primero por la izquierda, José Ramón Alonso Fernández, Jefe de Sección del Laboratorio de Metabolopatías del CHUS y Prof. Asociado de Pediatría en la USC, siguen los Catedráticos de Pediatría, Prof. Dr. D. Rafael Tojo Sierra, Jefe del Depto. de Pediatría del CHUS; el Prof. Dr. D. Manuel Pombo Arias, Director del Dpto. de Pediatría de la USC; a la izquierda de Su Majestad el Director-Gerente del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) Dr. D. Jesús Caramés Bouzán, el Prof. Dr. D. José Peña Guitián, Prof. Emérito de Pediatría en la USC, y el Dr. D. José Ángel Cocho de Juan, FEAS del Laboratorio de Metabolopatías.

DEDICATORIA

EN MEMORIA DE ANTONIO MAYA

Se nos fue, el 24 de mayo de 2011, una muy buena persona, amigo, científico y profesional, Antonio José Maya Victoria. Lo conocí en 1978, cuando empezaba a funcionar el Laboratorio de Tría Neonatal en Compostela, en aquellos primeros tiempos recibíamos muestras del Principado de Asturias y provincia de León, además de Galicia.

Fue el comienzo de una amistad y colaboración que duró hasta ahora, él me enseñó cómo estaban trabajando y me hizo recomendaciones muy acertadas, me facilitó su tesis doctoral “Aportaciones al Diagnostico Precoz de las Alteraciones Metabólicas Congénitas en el Recién Nacido”, que defendió en 1975 en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, que constituyó para mí un libro de consulta habitual, empleando cromatografía en papel tal como él la hacía, con un procedimiento suyo, desarrollado en su Tesis junto con otros muchos, que tan buenos resultados nos dio, aunque entonces no se llamaba así, es “multiplex”, como se dice ahora de la MS/MS, ya era un “screening ampliado o expandido”. Manejaba la sangre y la orina conjuntamente, como todos los que trabajábamos en el asunto en España en esas fechas. De Cataluña me traje a Galicia, el responder a todas las familias, lo que contribuyó apreciablemente a la difusión del Programa, siendo garantía de que se realizaron las pruebas y no se extravió la muestra en el correo o quedó traspapelada en algún sitio.

Antonio cuando estaba en el último curso de la carrera de farmacia, en 1963, ya trabajaba en el laboratorio de la Cátedra de Pediatría de la F. de Medicina de la Universidad de Barcelona, donde permanece como colaborador hasta 1967. En enero de 1965 se incorpora a la sección de Análisis Clínicos del laboratorio del Prof. Dr. D. Joan Sabater i Tobella, que posteriormente se convierte en el Servicio de Análisis Clínicos del Instituto Universitario Dexeus, centro hospitalario adscrito a la F. de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, desarrollando esta actividad hasta 1991; al mismo tiempo forma parte del cuerpo facultativo de la Clínica Pediátrica Teknon, ocupándose de las determinaciones de bioquímica pediátrica especial. En 1967 es nombrado Jefe del Laboratorio de Análisis Clínicos de la Cátedra de Patología General i Propedéutica Clínica, dirigida por el Prof. Dr. D. Arturo Fernández-Cruz, donde permanece hasta 1969, en que es nombrado Prof. Ayudante de clases prácticas del Dpto. de Bioquímica de la F. de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, puesto que ocupa hasta el curso 1971/72. Ya en 1970 es nombrado Jefe del Departamento de Metabolopatías (aminoácidos y azúcares) del Instituto de Bioquímica Clínica de la Diputación de Barcelona, que dirigía el Prof. Dr. D. Joan Sabater i Tobella, hasta su jubilación en 2006. De 1974 a 1991 ejerce como químico-clínico en el Instituto Dexeus. La Tesis doctoral la realizó bajo la dirección del Dr. Sabater i Tobella en el Instituto de Bioquímica Clínica entre 1969 y 1974 calificada de “Excelente Cum Laude”. En octubre de 1975 gana junto con el Dr. Sabater el “Premio Ciudad de Barcelona de Investigación”, por el trabajo Investigación de errores congénitos del metabolismo en 100,000 recién nacidos de Barcelona”; que en principio no lo concedían, por creer haber sido manipulado el número de recién nacidos, hasta que un miembro del jurado verificó el contenido y quedo sorprendido.

Desde 1977 fue supervisor de Instalaciones Radiactivas del Instituto, hasta 1997.

En el año 1985 es designado Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Barcelona, leyendo el discurso de ingreso en febrero de 1986 con el tema “Errores Congénitos del Metabolismo: Ácidurias Orgánicas”.

En 1986 es nombrado miembro del Consejo Asesor de la Consejería de Sanidad i Seguridad Social, sobre Prevención de la Subnormalidad del Govern Balear.

En 1987 obtiene el título de especialista en Bioquímica Clínica por acceso directo, concedido por el Ministerio de Educación y Ciencia, sección de Especialidades Farmacéuticas. Miembro de la Comisión Nacional de Especializaciones Farmacéuticas de Bioquímica dependiente de los Ministerios de Educación y Ciencia y de Sanidad y Consumo, ocupó el cargo hasta 1992.

Como Jefe del Departamento de Metabolopatías, más tarde de Cribajes Poblacionales del Instituto de Bioquímica Clínica de la Diputación de Barcelona, se ocupó hasta 1982 del Programa de Tría Neonatal (Newborn Screening) en la provincia de Barcelona y a partir de esa fecha en Cataluña y desde 1986 también de Baleares.

En octubre de 1996 recibe el Premio Reina Sofía de Investigación que comparte con sus compañeros del Instituto por su trabajo “Investigación de errores congénitos del metabolismo”

Antonio escribió numerosos artículos, en revistas nacionales e internacionales, actuó de ponente y comunicó a Congresos repetidas veces, participó en reuniones, sesiones clínicas, seminarios, conferencias, cursos monográficos, etc., dirigió varias tesis y tesis doctorales. Participó en varias Comisiones de Prevención, Diagnóstico y Seguimiento de afectados de este tipo de enfermedades metabólicas y en otras Comisiones que se enfocan en estudios de recién nacidos, como prevalencia de VIH, Fibrosis quística, cribado bioquímico del síndrome de Down y defectos del tubo neural, hemoglobinas, etc.

El 29 y 30 de enero de 1982 nos encontramos en Murcia junto con Pablo Sanjurjo (Bilbao), Fermín Sánchez de Medina y Ana Cano Hueso (Granada), M^a José García Muñoz (Madrid), Francisco Monserrat Bernal, Rafael Peñafiel García y Francisco Solano Muñoz (Murcia), Carlos M. Rodríguez Ortigosa (Pamplona), M^a Luz Lorenzo Prieto y Manuel González Carrero (Santander), Concepción Marchante Serrano y Javier García de Bedialauneta (Sevilla) y Antonio Jordá Valls (Valencia). Todos nosotros fuimos acogidos por el Prof. José Antonio Lozano Teruel. Fue la primera vez que nos reuníamos todos los que estábamos bregando en los Laboratorios de Tría Neonatal en España, en aquel momento, la mayor parte ya nos conocíamos por diversos motivos.

Acordamos 1) realizar una sola toma de sangre para Hipotiroidismo Congénito y Fenilketonuria, NO ANTES DEL QUINTO DÍA DE VIDA y se solicitaba hacer llegar a la autoridad competente la petición de que dictara la normativa de obligado cumplimiento para toda España, que haga posible la toma de muestra en la fecha y condiciones adecuadas. 2) Hubo

unanimidad en que se informe mediante correo postal de todos los resultados obtenidos, indicando el CARÁCTER GRATUITO de las determinaciones. Hubo acuerdos sobre responsabilidades jurídicas; necesidad de centros de seguimiento; los responsables de los centros de Cataluña y Galicia, Asturias, León, se comprometieron a realizar las pruebas oportunas para conseguir la unificación de soportes cromatográficos. Se trató de las diferentes técnicas analíticas utilizadas, con el deseo de unificar la tecnología a emplear para los mismos fines. Se constató que la fluorometría y TLC eran las mejores técnicas para confirmación y seguimiento de fenilcetonuria, aunque hubo acuerdo en que la cuantificación de aminoácidos en el autoanalizador era lo óptimo. Se recomienda no incluir la galactosemia y orgánico-ácidurias en el programa de detección precoz, por no existir técnicas de screening adecuadas. Con respecto a las muestras de orina, existían diversas circunstancias que hacen imprescindible su utilización. Unánimemente se decide instaurar un control externo de calidad, como medio de asegurar que el PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN DE LA SUBNORMALIDAD, tenga la misma eficacia en todo el Reino de España, ya que había noticias de laboratorios ajenos al grupo que practicaban este tipo de análisis. Se acordó unánimemente regularizar las reuniones con carácter más monográfico, la próxima en Sevilla aprovechando la reunión de la SEQC. Un apartado al final del acta extendida, pero no aprobada, fue causa de polémica, al adjuntar consideraciones a título personal, que el proponente entendía que eran del grupo, [hoy por la evolución de las administraciones y de la tecnología están ampliamente superadas, aunque la frase “lo que no está indicado está contraindicado” tiene hoy la versión de la “evidencia científica”, que sigue siendo causa de polémica, ya que, entre otras situaciones, que no avala la evidencia científica, está detectar patologías para las que no se conoce tratamiento, pero es el primer paso para que algún día exista ese tratamiento, fue lo que pasó cuando Bickel detectó fenilcetonuria en Sheila Jones y de cualquier forma, es posible, algún beneficio para el afectado y su familia – consejo genético, diagnóstico prenatal, preimplantacional - cuidados paliativos y socio-sanitarios, estudio de la historia natural de la enfermedad ... etc.. En esa primera reunión en Murcia lo que más preocupaba era aumentar la cobertura del Programa, para que no quedará ningún recién nacido en el Reino de España sin triar.

El 18 de mayo del mismo año 1982, tuvimos otra reunión imprevista en Madrid, a la que no asistió Antonio, estuvimos Juan Sabater i Tobella (Barcelona), Pablo Sanjurjo (Bilbao), Fermín Sánchez Medina (Granada), Magdalena Ugarte y M^a José García Muñoz (Madrid), Francisco Monserrat (Murcia), Pedro de Pablo y Carlos M. Rodríguez (Pamplona), Manuel González Carreró (Santander), José M^a Fraga y yo (Santiago de Compostela), Concepción Marchante (Sevilla), Antonio Jordá Valls (Valencia). El motivo de la reunión era proponer una normativa para la toma de muestras, que pudiera presentar el Dr. Fraga en el Fórum que sobre “Programas de Perinatología. Su documentación”, se celebraba 6 días más tarde en el Ministerio de Sanidad y Consumo. Asiste también la Dra. Morreale, para asesorar en ese punto, como experta en Hipotiroidismo Congénito y en representación de los que trabajan en ese campo. En la introducción se comenta la necesidad de normativa sobre la toma de muestra, basándose en la experiencia de otros países en los que, una vez establecida, se ha conseguido pasar de una respuesta del 60% al 95% en poco tiempo; se comprueba que los

Centros existentes tienen capacidad e infraestructura para atender a la totalidad de los nacimientos del área asignada, se ignora en el caso de Canarias y Asturias, no presentes. Se acuerda pedir a través de la Dirección General de la Salud, la adecuación de la infraestructura sanitaria existente para que se tomen las muestras para Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria a todo niño nacido en el Reino de España, entre el 5º y 8º día después del nacimiento como tiempo óptimo (aunque pueda tomarse después, si no se tomó a tiempo). La Dra. Morreale propuso que la normativa contemplase la posibilidad de tomar muestras de sangre de cordón para detección de hipotiroidismo congénito, de acuerdo con las indicaciones del Laboratorio de Tría Neonatal. Este es un asunto que junto con el de la cobertura preocupó mucho a los que trabajábamos en los Laboratorios y fue resolviéndose más lentamente de lo deseado. En esa reunión se manifestó el malestar y se protestó enérgicamente por el incumplimiento de los acuerdos en los que se estructuraba geográficamente la distribución de Centros de Detección Precoz de Metabopatías, que eran 10 Centros en la península y Baleares y otro en Canarias. Se discute también sobre los mecanismos de financiación, [lo que incluye, aunque no se trató, su estructura y encaje administrativo, lo que también afectaba a la situación laboral del personal]. Se comentan las recomendaciones sobre Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas, del Comité de Expertos del Consejo de Europa, de febrero y noviembre de 1980 y publicadas en 1981 en el *European Journal of Pediatrics*. En la discusión de este punto se distribuye un cuestionario con el fin de conocer el trabajo de todos los Centros, con lo que se estuvo de acuerdo, para una vez cumplimentado, poder elaborar un informe y presentarlo a la Comisión Nacional de Prevención de la Subnormalidad. La discusión de los documentos, condujo a considerar que todos los Programas en marcha en aquel momento en España, cumplieran con las recomendaciones emanadas del Consejo de Europa; en lo que respecta a centralización de los análisis, se constata que Oviedo no cumple el número de análisis recomendado por laboratorio, pero en la decisión de su creación no había intervenido el grupo, como se reflejaba en lo ya manifestado. Los presentes recibimos los materiales de control de calidad acordados en Murcia. Se consideró conveniente solicitar a la Dirección General de la Salud una inspección de las actividades de los distintos Centros.

El causante de la polémica consecuencia del acta extendida de la reunión de Murcia, manifiesta que de los tres puntos expresados al final, como opinión personal suya, entendió que los dos primeros eran asumidos por todos los reunidos en aquella ocasión, a lo que los presentes asistentes a la reunión de Murcia, responden que no fue así, entre otros motivos porque dada la metodología utilizada en sus laboratorios, pueden detectar más enfermedades que fenilcetonuria. [Se trataba de lo que hoy se llama Programa Ampliado o Expandido (Expanded), que fue como nacieron en España. Aún en 2013 se elaboró un “Resumen Ejecutivo del Grupo de Expertos sobre Concreción de Cartera Común de Servicios para Cribado Neonatal”, recogido en la “Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre BOE de 6 de noviembre de 2014”, que algunos pretenden imponer como de máximos, como pretendía entonces aquella opinión personal limitándolo a la fenilcetonuria, planteamiento que no se sostiene empleando métodos “abiertos”, que incluso pueden descubrir condiciones no conocidas ni previstas (los límites los pone la bioética y que se cumpla el principio de beneficencia), que no son los que

algunos critican diciendo “perpetúan el modelo de tria neonatal, un ensayo, una enfermedad”]. Una petición hace constar en acta el disentir de la opinión, del causante de la polémica, de que el porcentaje de población estudiada por cada centro, correspondiente a su área, sea tan bajo como para no soportar una crítica al respecto.

Con los datos facilitados, como respuesta al cuestionario mencionado, se elaboró el “Informe. Programas de Detección Precoz de Metabolopatías en España”. Junio 1982, que fue presentado en la reunión de la Comisión Nacional [Consejo Nacional de Prevención de la Subnormalidad] del 25 de junio de 1982, recibiendo felicitaciones y la petición de copias por parte de los asistentes, con la advertencia de que había sido elaborado por el grupo y este aun no conocía la redacción final, siendo enviadas copias a los centros para correcciones o enmiendas, constando mientras tanto como provisional. El Informe consta de 35 páginas.

En agosto el grupo nos fuimos a Japón financiados por el Ministerio de Sanidad, para asistir a The Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening, Tokyo, August 16-19, 1982 and The International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Tokyo, August 19-21, 1982. El viaje estuvo magníficamente organizado por Antonio y cuando hizo las cuentas en el Ministerio, lo felicitaron por lo poco que costó llevar a dos personas por centro a Tokyo. En este viaje se fraguó una buena amistad entre todos los integrantes de los Centros de Detección Precoz Neonatal en el Reino de España, lo que propició que se mantuviera un espíritu de colaboración entre los Centros.

La reunión de Sevilla el 31 de octubre de 1982, en la que fuimos recibidos por el Prof. Raimundo Goberna, resultó muy concurrida, allí me volví a encontrar con Antonio y con Juan Sabater i Tobella (Barcelona), Pablo Sanjurjo Crespo (Bilbao), Agustina Cubero Sánchez y Fulgencio Martínez Tornos (Granada), Gabriela Morreale de Escobar, Magdalena Ugarte y M^a José García Muñoz (Madrid), Francisca Garriga Gascón (Málaga), Francisco Monserrat Bernal (Murcia), Isabel González Flores y Carmen Fernández Iglesias (Oviedo), Carlos Rodríguez Ortigosa (Pamplona), José Miguel Ortiz Melón y Manuel González Carreró (Santander), Concepción Marchante Serrano, Javier García Bedialauneta, Patrocinio Molinero Hueso y Juan Miguel Guerrero Montalvez (Sevilla), Antonio Jordá Vall y Manuel Portolés Sanz (Valencia) y M^a Gertrudis Juste Rullo (Zaragoza). La primera parte de la reunión estuvo dedicada al Hipotiroidismo Congénito y al desarrollo de un equipo (estuche) para RIA de TSH neonatal, español del Instituto Llorente. Se informó que la Comisión de endocrinología Infantil de la Sociedad Española de Pediatría había elaborado un protocolo de seguimiento de Hipotiroidismo Congénito que se presentaría el mes de noviembre inmediato en la reunión anual de la sociedad en Valencia. Se tratan temas de seguros, un asunto que preocupaba por la responsabilidad que pudiera devenir en caso de un falso negativo. Se acordó conservar como mínimo un año las muestras de sangre, como prueba testimonial de haber realizado el análisis y los dos primeros meses, desde la recepción, congeladas en ambiente seco para posibles repeticiones. Se comunicó que el informe sobre los estuches comerciales de TSH neonatal en uso se aplazaría a la próxima reunión del grupo, también la publicación conjunta de los datos hallados de Hipotiroidismo de todos los Centros.

Las actas de las reuniones de Murcia y Madrid fueron aprobadas sin modificaciones. Con respecto a la toma de muestras se insiste en que lo ideal sería, para Hipotiroidismo sangre de cordón y para Fenilcetonuria y otras metabolopatías sangre en papel después de 4 a 5 días con alimentación láctea y hasta el décimo quinto día de vida. Pero hasta que no se arbitre una norma de rango superior, seguir como tiene establecido cada centro.

Antonio informa de precios conseguidos de Schot Ibérica, para el papel de toma de muestra S-S 903, [este papel fue introducido por Gabriela, es el empleado en USA, hasta entonces se empleaba el 3MM de Whatman]. Tanto Antonio como yo opinamos que para cromatografía el mejor papel era entonces el 3MM. Se trató de los formatos de las tarjetas de filiación, viéndose la conveniencia de que cada centro mantenga los suyos. Se recordó lo acordado en reuniones anteriores, de la obligatoriedad de enviar los resultados a los padres (o Dr. que los haya solicitado). Se habla de una campaña de publicidad del Plan de Detección, próxima. Antonio indica la posibilidad de colaborar con la revista "El Recién Nacido", redactando alguna página. Se comenta que solo el 50% de los laboratorios respondieron al control de calidad de metabolopatías. Se exponen los resultados del control de calidad de hipotiroidismo congénito. Se insiste en la necesidad de centros de seguimiento-tratamiento de los casos detectados, al menos uno por Laboratorio. Se comenta la necesidad de crear un stock de alimentos-medicamentos en Madrid, para que, en el momento de la detección de una metabolopatía, pueda enviarse para el tratamiento inmediato. Respecto al seguimiento se acordó que, en la memoria anual a entregar en la Dirección General de Salud, se hagan constar los médicos responsables del tratamiento. Se habla de que a primeros de 1983 se comercializará un fármaco con solo T4 para tratamiento de hipotiroideos congénitos. Se vuelve sobre el asunto de los seguros, que ya se trató. Se crea un Comité para estar al tanto de los acontecimientos debidos al cambio político, mientras tanto se insta al secretario del Grupo Metabólico-Genético para que puedan prorrogarse los conciertos existentes hasta ese momento.

El 6 de mayo de 1983 nos vimos en Valencia junto con Pablo Sanjurjo Crespo (Bilbao), Ana Cano Bueso (Granada), Gabriela Morreale de Escobar y M^a José García Muñoz (Madrid), Salvador Perán (Málaga), Isabel González Flores y Carmen Fernández Iglesias (Oviedo), Carlos Rodríguez Ortigosa (Pamplona), Concepción Marchante Serrano, Javier García Bedialauneta y Juan Miguel Guerrero Montalvez (Sevilla), Antonio Jordá Valls y Manuel Portolés Sanz (Valencia), M^a Gertrudis Juste Rullo y Manuel Tamparillas (Zaragoza); fue invitado a la reunión José Emilio Martín-Oar de Materiales y Reactivos SA (Instituto Llorente). Se aprueba el acta de la reunión de Sevilla.

Se tratan las vicisitudes del Estuche español de RIA para determinación de TSH, que son muchas. Se da cuenta del protocolo de seguimiento para los hipotiroideos congénitos detectados, avalado por la Sociedad Española de Pediatría, sección de Endocrinología. Se comenta que aún no está comercializado en España el fármaco L-T4 y que puede pedirse a medicamentos extranjeros. Se insiste en la necesidad de campañas de toma de muestra y motivación del personal sanitario y otra dirigida a la población general en relación con la existencia de estos Programas. Se habla de las gammagrafías y por enésima vez se piden los

Centros de seguimiento. Se indica la obligación de los Laboratorios de Tría, del control analítico de los niños diagnosticados. Y sobre los casos mal seguidos o tratamientos instaurados no apropiados, se decide informar directamente a los padres, para ponerlos en conocimiento de causa. Se comenta también la falta de cooperación y/o colaboración que a veces se encuentra por parte de los médicos y/o de las familias de los niños diagnosticados.

Se pasa del hipotiroidismo a las metabolopatías, comentando algunos trabajos que hablan de adelantar la toma de muestras a las 48 horas de vida y se plantea la conveniencia de realizar estudios piloto que comparen los dos momentos (fechas) de toma de muestras. Se trata de la especialización de los Centros y Antonio se encarga de elaborar un mapa enzimático, donde se indicarán las especialidades de cada Laboratorio del grupo y de otros colaboradores. Se habló de posibles planes piloto para nuevas enfermedades (síndrome adrenogenital, fibrosis quística, galactosemia etc.), tomando como referencia el Informe del Comité Europeo: "Neonatal Mass Screening for Metabolic Disorders (Summary of Recent Sessionn of the Committee of Experts to Study Inborn Metabolic Diseases, Public Health Committe, Council of Europe)". Bickel H, et al. *Eur J Pediatric* 1981;**137**:133-139. Sobre el síndrome adrenogenital se comentan los trabajos presentados en el último "International Meeting on Neonatal Screening" de los días 16-21 de agosto de 1982 en Tokyo, al que asistimos, comentando aspectos de interés de lo presentado. Se hacen comentarios sobre la fibrosis quística. Se comenta la experiencia realizada en Santiago de Compostela sobre detección de Galactosemia a partir de la búsqueda de reductores en orina y el hallazgo de 2 casos en unidades de cuidados intensivos neonatales, cuyo tratamiento fue de consecuencias clínicas reversibles; anunciando un programa piloto de Galactosemia. Se comenta el interés que tiene el establecimiento de planes piloto para la detección del síndrome adrenogenital. Se trata el estado en aquel momento de los Laboratorios de Detección en España, se da cuenta de una entrevista con una Autoridad del Ministerio de Sanidad, de la que cabe destacar por el interés y disposición que presentó, los siguientes puntos: 1- Felicitarlos por el buen funcionamiento del grupo Metabólico-Genético del Plan Nacional de Prevención de la subnormalidad, además de por el alto porcentaje de recién nacidos estudiados. 2- Interés en la toma de muestras a las 48 horas, para conseguir un mayor porcentaje de población estudiada. 3- Sobre la situación del personal no contratado, ni asegurado, que existe en los Laboratorios de Detección, comentando que el Ministerio podría dotar a los Laboratorios de las plazas que necesiten en función del personal ya existente y de la población a estudiar. 4- También se habló sobre la posibilidad de que el Ministerio podría pagar en un futuro un coste mínimo a los Centros de Screening, eliminando así el cobro por análisis realizado y los problemas que vienen surgiendo con los listados, etc. 5- Se habló de la necesidad de crear un nuevo Centro de Screening en Extremadura, por razones autonómicas. 6- Posible restauración del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (PNPS), contando con los centros y equipos ya existentes, que hayan funcionado bien durante estos últimos años. Y 7- Se mostró interesado en el escreening de α -fetoproteína. Se comenta que no se ve la necesidad de relacionar el mapa autonómico con el mapa de los Centros de Diagnóstico Precoz del PNPS. Se indica que eso mismo se le comunicó y que a pesar de todo, el resultado de la entrevista se considera sumamente positivo. Se sigue hablando de lo que sería un PNPS

ideal y la forma de hacerlo llegar al Congreso de los Diputados. [La realidad posterior es que las primeras transferencias en Sanidad a las CCAA, fueron las de Salud Pública que incluían estos Programas]. Se comenta la reciente llegada al Laboratorio de Valencia de inspectores del Ministerio de Sanidad, lo que posiblemente se haga extensible a todo el grupo. Se vuelve a hablar del seguro para los Laboratorios. Se insiste en una campaña publicitaria, en la necesidad de informar y formar respecto al PNPS, al personal sanitario, colegios profesionales de ATS, médicos, etc., insistiendo en puntos tan importantes como la toma de muestras, el porqué, cuando y como de todo esto, su utilidad etc. Se indica que el primer aspecto del PNPS es estudiar al 100% de los recién nacidos y que esto no depende de los Laboratorios, sino de las Autoridades Sanitarias. Se recuerda que las obligaciones de los Laboratorios del grupo, son sobre todo la detección y seguimiento analítico de los casos Diagnosticados. Se comentan las experiencias de Asturias y Vascongadas que han podido llegar en pocos meses a estudiar el 85% de la población recién nacida. Se indica que siempre convendrá exponer claramente la existencia de falsos negativos.

Antonio indica que siguen las gestiones del papel S-S 903 en Schot Ibérica y el precio especial para el grupo. Se comenta la posibilidad de fabricación de placas de celulosa para cromatografía de aminoácidos en capa fina, por Materiales y Reactivos S.A. (Instituto Llorente). Se plantea la posibilidad de realizar reuniones tipo simposio-congreso, se propone Santiago de Compostela [pero nunca se celebró en este capítulo de la historia].

Antonio y yo comentamos la existencia de un papel S-S 3469 como fase estacionaria en cromatografía en papel, de características semejantes al Whatman 3MM y de resultados excelentes, mucho mejores. [El descubrimiento de este papel lo hizo Antonio como consecuencia del desabastecimiento del Whatman 3MM, por quiebra de la empresa que lo distribuía en España, algunos lo resolvimos por importación desde Inglaterra por un minorista que nos vendía otros materiales de laboratorio; Antonio buscó y encontró el S-S 3469 en hojas y solicitó de Schot Ibérica su suministro en rollos de 19 cm por 100 m, que es como utilizábamos el Whatman 3MM; estas gestiones supusieron la felicitación a Antonio, que las recibió poniéndose colorado –esto no consta en acta-].

Se reparten los materiales del control de calidad para detección de PKU, indicándose la escasa participación en el último control, lo mismo que para detección de hipotiroidismo congénito. Antonio propone enviar muestras control que pongan a prueba los sistemas administrativos de recepción y manejo de las muestras en los distintos Laboratorios, lo que contribuiría a un mejor funcionamiento. Se apoya al Laboratorio de Málaga para su inserción en el PNPS. Se insiste en temas de divulgación. Concluye la reunión con una parte monográfica dedicada a las “Variantes en hiperfenilalaninemias: Diagnostico”, muy exhaustiva y larga. El Prof. Grisolia nos saludó al concluir la reunión.

Los días 15 y 16 de marzo de 1985 nos encontramos en Bilbao con Chamorro (Granada), Ugarte, García Muñoz y Perales (Madrid), Garriga y Herranz (Málaga), Lozano (Murcia), Fernández Iglesias y González Flores (Oviedo), Bellón (palma de Mallorca), Domenech

(Tenerife), Jordá (Valencia), Juste y Pié (Zaragoza), Sanjurjo (Bilbao), además de otros profesionales ejerciendo o con cargo en Vascongadas. Después de la intervención de las Autoridades, Antonio y yo iniciamos una mesa redonda dedicada a determinaciones analíticas, Antonio habló de novedades en la determinación de TSH y yo expuse el diagrama de trabajo en el Laboratorio de Compostela, en el resumen que hace Maya de mi intervención dice: “En su desarrollo se percibe claramente que no concibe un centro de detección como un mero laboratorio fabricante de resultados, sino que refleja una labor de investigación más amplia, que es sin duda la base racional de ampliación de los objetivos de los programas de screening”. En la jornada de tarde la Dra. Ugarte y el Dr. Sanjurjo, intervinieron en la mesa dedicada a Cobertura Poblacional. El segundo día se inició con la intervención del Dr. Pedro Martúl en la mesa “Seguimiento de casos detectados”. A partir del mediodía en primer lugar se trató de lo referente a control de calidad, intercambiándose información sobre programas de control de calidad extranjeros para TSH, Fenilalanina, Cuantificación de Aminoácidos y estudio de interferencias en la cromatografía de aminoácidos. Se pone de manifiesto la necesidad de establecer un programa de control de calidad español [lo que ya se intentara repetidas veces], por iniciativa del Prof. Pié se acordó contactar con la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC), para tratar de que se encargue de coordinar el programa. En todo caso la Sociedad Española para detección de Enfermedades Endocrino-Metabólicas, colaboraría en el programa, aportando las muestras y asesorando en el tratamiento de los resultados. [Una vez constituida la Comisión de la SEQC, mencionada más adelante, Antonio con ayuda del Laboratorio de Bilbao y en el marco de la SEQC, consiguió poner en marcha el programa de control de calidad, cuyos resultados eran expuestos en las reuniones anuales]. Otro punto trató de la puesta en marcha de la Sociedad Española para Detección de Enfermedades Endocrino-Metabólicas, a) la Dra. Ugarte iniciaría los primeros trámites legales para su creación, b) se nombró una comisión gestora compuesta por la Dra. Ugarte de Madrid, el Dr. Lozano de Murcia y el Dr. Bellón de Palma de Mallorca, c) que existiría una reunión extraordinaria para la fase final de la creación de esta Sociedad, probablemente en Palma de Mallorca, d) intentar encauzar los gastos personales derivados de esta creación y sus costes hacia mecanismos de financiación oficial para tratar de aliviar nuestra paupérrima economía. Respecto a otro punto “Creación de una revista científica” como órgano de expresión de dicha sociedad, también se estuvo de acuerdo y Antonio aceptó iniciar los trámites de la posibilidad práctica a través de una idea inicial que propuso. Se acordó celebrar una reunión anual, y que la próxima fuera en Santiago de Compostela, a partir del próximo diciembre. [Como ya se dijo, esto aún tardará].

La Sociedad nunca llegó a constituirse, la revista gracias a Antonio se publicó como Boletín “Prevención de Enfermedades Metabólicas Congénitas” ya constituida la Comisión de Errores Metabólicos de la Sociedad Española de Química Clínica. Antonio fue el alma de esta Comisión, que presidió de 1986 a 1997, la formamos junto con M^a José García Muñoz, José Antonio Lozano y quien era nueva en estas lides, ya que no participó en ninguna de las reuniones reseñadas, Teresa Pampols (hubo ligeros cambios a lo largo de los años). Durante unos años las reuniones se celebraron anualmente coincidiendo con los Congresos de la SEQC, en ellas se trataba de los resultados obtenidos, de la cobertura poblacional, de novedades en

metodología analítica y diversas circunstancias de los Laboratorios, se trataba de poner en común ideas y apoyos mutuos; en algunas ocasiones participamos en el Programa del Congreso, con conferencias, mesas redondas, comunicaciones, etc. La comisión fue presentada en Valladolid en el ámbito de la SEQC (VI Jornadas del Comité Científico de la SEQC 17 y 18 de mayo de 1986), allí se dio el visto bueno al boletín, que debía tener en su nombre la palabra Prevención y no debía aparecer la palabra Subnormalidad. Antonio trabajó mucho en un documento que sería de la SEQC, sobre organización de los Laboratorios de Tría, en lo que respecta a la fase preanalítica, analítica y postanalítica, el documento fue discutido en muchas reuniones del grupo, lo que no pasa con los demás documentos de la SEQC, que son las comisiones las que lo elaboran; esto provocó que siempre hubiera alguien discrepante y el documento no saliera adelante, ya que se buscaba unanimidad.

En 1994 Antonio me invitó a participar en el Seminari de Salut Pública. El Cribatge de la Fenilcetonuria i l'Hipotiroidisme Congenit a Catalunya: Un Milió de Nadons Analitzats. Barcelona, 21 de gener. Ponente en la Taula Ronda: Evolució i Perspectives de Cribatge Neonatal, con el tema "Resultados y Situación de los Programas de Detección Precoz en España"; allí me enteré de que el primer fenilcetonurico detectado precozmente en España, lo fue en Barcelona en 1970, en Granada la primera detección precoz fue en una niña en 1971.

Poco después del seminario el Secretario Ejecutivo de lo que hoy es el Real Patronato sobre Discapacidad, que también participó en el Seminari, nos cooptó a Antonio y a mí como Asesores Principales; consecuencia de esto fue la publicación de sendos trabajos en dos volúmenes de 1996 y 1998, editados por el Real Patronato sobre "Evaluación del funcionamiento de los Laboratorios de Tría Neonatal en España. Impacto socio-sanitario-científico. 1968-1994". El estudio fue encomendado por el Real Patronato a la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, siendo sus autores los citados Dres. Maya y Alonso, que lo realizaron en el curso de 1994, completándolo con actualizaciones y mejoras sucesivas en los primeros meses de 1997. Así consta en la presentación de estos volúmenes. Lo que nos valió recibir a título personal un VOTO DE RECONOCIMIENTO con la firma de su Majestad la Reina D^a Sofía. A partir de entonces la colaboración del Real Patronato con la SEQC y la Comisión se hizo permanente, asistiendo el Secretario Ejecutivo (más tarde llamado Directór) a nuestras reuniones anuales, financiándolas en parte.

A partir de 1995 en que asistimos a las Jornadas Técnico-Científicas de Metabolopatías en Talavera de la Reina, las reuniones fueron rotando por los Laboratorios de Tría, para dar apoyo y proyección en su ámbito a los Centros de Detección Precoz Neonatal; en 1996 nos reunimos en Granada, en esta reunión Antonio dejó la presidencia de la Comisión; en 1997 en Badajoz, en 1998 la reunión fue en Oviedo, a la que no asistí, pero no faltó Antonio.

En junio de 1999 el grupo fuimos a Turku en Finlandia para asistir a un satélite meeting sobre Quality Assurance and Standardization, para seguir luego a Estocolmo al 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening.

En 1999 nuestra reunión fue en Palma de Mallorca; en 2000 nos reunimos en Valladolid; en 2001 en la Gomera; en 2002 en Bilbao; en 2003 en Zaragoza, en 2004 en Alicante; en Málaga nos reunimos en 2005 (después de esta reunión desapareció la comisión de la SEQC con el formato que había tenido hasta entonces) y en 2006 fue la última reunión a la que asistió Antonio, recientemente jubilado y fue, por fin, en Santiago de Compostela, después de ser anunciada repetidas veces, desde los inicios; en esta ocasión Antonio recibió un bien merecido homenaje, materializado en una concha de vieira, un tanto aumentada, de plata cincelada en la platería “Ángel”, en la Praza das Praterías, una de las que rodea la catedral, establecimiento de larga tradición en Compostela, me piden, que ponga esto, porque me aseguran que fue el premio que más agradeció de su vida profesional, por nuestra amistad y trabajo que nos unió.

Nos volvimos a encontrar en septiembre pasado (2010) con motivo de la imposición de la insignia de oro de la Federación Española PKU y OTM, en el marco del XV Congreso Nacional PKU y OTM en Santiago de Compostela, junto con Antonio Baldellou Vázquez, M^a Antonia Vilaseca Busca, Jean-Marie Saudubray (Paris), Magdalena Ugarte Pérez, Ruy Vaz Osorio (Porto), Federico Mayor Zaragoza y José Peña Guitián, por su contribución a la salud y bienestar de sus familias. En el Congreso están presentes las familias y enfermos y es una gran emoción ver corretear a niños afectados llenos de alegría y a otros más mayores exponer su experiencia y sentir que todos ellos ya forman parte de la sociedad. Esta imagen inimaginable hace años, compensa totalmente los malos momentos de todos los profesionales de este campo científico y aunque se ha logrado mucho en estos años, no cabe duda de que todavía queda mucho por recorrer por lo que hay que animar a los actuales y futuros profesionales a que sigan aportando sus conocimientos en mejorar la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de todas estas enfermedades. Aunque se trata de Enfermedades Raras, nunca hay que olvidar que detrás de ellas hay seres humanos, familias y afectados, que tienen su derecho a una vida digna como los demás. Por ello se requiere que los poderes políticos sean conscientes de ello y actúen con respeto a cualquier prójimo, aunque minoritario y no se preocupen tan solo de enfermedades de relevancia y gran envergadura, que las Enfermedades Raras también la tienen. Es una exigencia MORAL.

Antonio, persona inteligente, bondadosa, de gran honradez profesional, fue infrautilizado, pues sus ideas de gestión, organización, ampliación de pruebas y otros elementos de mejora, chocaron frontalmente con las incompatibilidades político-sanitarias existentes, a pesar de ser el Centro con más recién nacidos de España. Un buen profesional que nunca escatimó la ayuda a todo aquel colega que se lo pidiera, sin esperar beneficio alguno; entregado a su trabajo familia y amigos.

Ya venía enfermo, quejándose de dolor de estómago y el mal que le acechaba fue el que le hizo irse, aunque siempre estará presente en nuestro recuerdo.

José Ramón Alonso Fernández

Laboratorio de Tría Neonatal en Galicia. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínico (CHUS) y

Departamento de Pediatría. Universidade de Santiago de Compostela.

Discurso de agradecimiento de D. José Ramón Alonso Fernández

Discurso de agradecimiento de D. José Ramón Alonso Fernández, tras haberle entregado la Insignia de Oro de ASFEGA en la **XXII Convivencia de Enfermedades Metabólicas** en Panxón el 21 de septiembre de 2013.

Graciñas pola distinción, que non sei se merezo e que me honra

El primer contacto que tuve con el Departamento de Pediatría, fue a finales del periodo lectivo del curso 1976-77, iba a la Facultad de Farmacia, a las 4 de la tarde, cuando me abordaron mi amigo el Dr. José Carlos Tutor que guiaba al Dr. José María Fraga a mi encuentro; el Dr. Fraga me dijo lo que querían hacer y quiso conocer el Analizador de Aminoácidos (Hitachi-PerkinElmer), que había puesto en marcha, era un armario en el que cabía dentro, tenía dos columnas, una para aminoácidos ácidos y neutros y otra para los básicos, los tampones de elución había que prepararlos en garrafas de 15 litros, igual que la ninhidrina, en aquella fecha había hecho unos cuantos análisis, que necesitaban más de 12 horas cada uno de recorrido por las columnas, había que dejarlo funcionando de un día para otro, con el agravante de que tenía un circuito de refrigeración con agua, que había que dejar corriendo, lo que asustaba al Prof. Miñones, por si se producía una fuga que ocasionara una inundación; los cálculos había que hacerlos midiendo las áreas de los picos con un cartabón, lo que era un trabajo ingente.

Pocos meses antes había contactado conmigo la Prof. Josefina Méndez Felpeto, con el mismo fin, la puesta en marcha de un Programa de Newborn Screening o Tría Neonatal; Josefina fue la primera profesora de Genética en los estudios de la Licenciatura de Biología, en lo que hoy es la Universidade da Coruña, que entonces era Colegio Universitario, con ella tenía buena relación de compañeros y sabía algunas cosas de cómo trabajaban en su laboratorio de la Universidad de Santiago y le había hablado sobre el tema el genetista del Hospital da Coruña el Dr. Goyanes; yo no sabía nada de la Tría Neonatal, pero ellos tampoco.

El Departamento de Pediatría de la Universidad de Santiago, si conocía perfectamente lo que era un Programa de Newborn Screening o Tría Neonatal y tenían experiencia en el tratamiento de fenilcetonuricos, los tres primeros casos que se trataron en España, lo fueron en Compostela, por los Prof. Suarez Perdiguero y Peña Guitian, que venían haciendo la prueba del cloruro férrico en las orinas de los niños con deficiencia psicomotora, desde el año 1951, al mismo tiempo que lo hizo el Dr. Bickel en Birmingham, que lo aprendiera del Prof. Fanconi en Zúrich y que lo llevó a diagnosticar a Sheila como fenilcetonurica, siendo su madre la que lo obligó a ponerla a tratamiento, según las indicaciones de un químico, el Dr. Woolf, que trabajaba en el Hospital Infantil de Ordmon Street de Londres, en el que había trabajado el Dr. Garrod, cuando acuñó el término Error Innato del Metabolismo. El Dr. Woolf antes de trabajar en el Hospital, lo había hecho en una fábrica en que preparaban hidrolizado de caseína, para alimentar a los muy desnutridos, que abundaban durante e inmediatamente después de la 2ª guerra Mundial, que eran incapaces de digerir las proteínas enteras y había que administrárselas pre-digeridas. Woolf sabía que pasando el hidrolizado por carbón activo (carbón vegetal), se eliminaban los aminoácidos aromáticos, triptófano, tirosina y

fenilalanina; entonces indicó a Bickel como tenía que hacerlo y que le añadiera después triptófano y tirosina. Esta idea de la dieta para tratar la fenilcetonuria ya se le había ocurrido a otros antes, pero fracasaron, por no saber prepararla adecuadamente.

La experiencia que tenía el Prof. Peña en fenilcetonuria y otros errores innatos del metabolismo, le llevó muy pronto a recabar la colaboración del Prof. Mayor Zaragoza, que instaló en la Jefatura Provincial de Sanidad de Granada en 1968 el primer laboratorio de Tría Neonatal en España, inspirado por el Dr. Woolf, que había desarrollado, cuando ya estaba en Oxford, en 1965, un programa de Tría Neonatal, empleando la muestra de orina impregnada en papel, después de ser pionero en estos Programas, empezando en 1957 con la orina líquida y su reacción con cloruro férrico. El Programa que se trajo de Oxford el Prof. Mayor Zaragoza, incluía técnicas de cromatografía en papel y ensayos a la gota.

No es de extrañar que la relación de colaboración entre los Profesores Peña Guitián y Mayor Zaragoza, iniciada poco después de 1968, hasta 1977, en que se elaboró bajo la dirección del Prof. Federico Mayor Zaragoza el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (que lo malo que tenía era la palabra subnormalidad, que asustaba a muchos y que en el Reino Unido dieran instrucciones de evitar); llevara a que el Prof. José Peña Guitián estuviera en su génesis desde el principio, como gran conocedor que era de la materia.

En el verano de 1977, el que era director del Laboratorio Municipal de Vigo, Generoso Álvarez Seoane, me ofreció un puesto de trabajo en el Laboratorio de Vigo. Tenía perfectamente interiorizado lo que era un Laboratorio Municipal, porque mi abuelo materno fuera el creador y director del de Ourense en los primeros años del siglo pasado y le había oído a mi madre y a otros miembros de la familia, muchas historias del Laboratorio Municipal y leyerá las memorias anuales, que se publicaron hasta que el Laboratorio Municipal fue engullido por el Instituto Provincial de Higiene, algo con lo que no estuvo conforme mi abuelo José Fernández Martínez, que pasó a ser subdirector del Instituto. Visité el Laboratorio Municipal de Vigo, que estaba entonces en el edificio de Sanidad Exterior en el puerto.

En el mes de septiembre, hace ahora 36 años, tuve una entrevista con el Prof. Peña y cuando se inició el montaje del Laboratorio de Metabolopatías en el Hospital de la calle Galeras de Santiago, en octubre de 1977, según diseñé, estaba mi contrato de trabajo en Vigo con la firma del alcalde, esperando por la mía.

El que me decidiera por el Laboratorio de Metabolopatías, suponía el reto de lo desconocido y que todo estaba por hacer, veía que se trataba de un tema trascendente en el que había mucho recorrido. Aunque las condiciones laborales no estaban tan bien definidas como el contrato de Vigo; seguí siendo profesor ayudante de Físico Química en el curso 1977-78, ocupándome de las Técnicas Instrumentales y de las prácticas de la asignatura; el curso anterior también había dado clases en el aula, cosa que dejé, desde que me ocupaba de las Metabolopatías; al tiempo era Investigador Principal en el Proyecto de investigación “Prevención de la Subnormalidad” que dirigía el Prof. Peña. En el curso 78-79, dejé la plaza de Ayudante en Farmacia y pasé a serlo de la Facultad

de Medicina, mantuve la plaza docente en la Universidad hasta que me jubilaron en el Hospital (aún después de jubilado, impartí tres seminarios en la asignatura de pediatría), desde la Ley de Reforma Universitaria como Profesor Asociado. En ese curso 78-79, me adjudicaron la plaza del Hospital de Adjunto del Laboratorio de Micrométodos y Metabolopatías. Años después Jefe de Sección, desde la apertura del Hospital Clínico, Sección de Metabolopatías.

En la instalación del Laboratorio en el Hospital de la calle Galeras, me ocupé de todos los detalles y participé hasta en la elección del fregadero, en una nave en las afueras de Santiago, a donde me guó un fontanero de mantenimiento y lo cargamos en mi R-5, al que se le abaten los asientos traseros y el fregadero de dos huecos y con escurridero cupo justo.

De aconsejarme en la formación científica se ocupó el Dr. Fraga, que me acompañó al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid, a donde se había trasladado el Prof. Mayor Zaragoza desde la Universidad de Granada, donde permanecí dos semanas, al tiempo se celebraba en Madrid una exposición de Instrumentación Científica, lo que me permitió cerrar la compra de la instrumentación (lo que era mi fuerte) para el Laboratorio; lo que estuvo bien coordinado con el remate de la infraestructura, de modo que la instrumentación se colocó inmediatamente.

En el inicio del Programa de Granada solo se manejaba la muestra de orina en papel; en Madrid también se recibía la muestra de sangre, en donde detectaban aminoacidopatías por cromatografía en capa fina, el procedimiento se lo habían sugerido a la Dra. Magdalena Ugarte en Austria, no se limitaban a una aminoacidemia, como puede ser la fenilcetonuria; podían detectar también jarabe de arce, tirosinemias y otras; hacían también ensayos a la gota en las muestras de orina, para proteínas, cistina y homocistina (test de Brand), galactosa y glucosa; en las técnicas de laboratorio me instruyó la Dra. María José García Muñoz (Marisé).

Más tarde el Dr. Fraga me acompañó al Institut de Bioquímica Clínica de Flor de Maig de Barcelona. Un año después de Granada en 1969 el Dr. Juan Sabater Tobella inicia un programa de Tría Neonatal en Barcelona. Cuando llegué al Laboratorio en 1978, en el que pasé dos semanas, el responsable del laboratorio de tría neonatal era el Dr. Maya, que había realizado su Tesis Doctoral en el Instituto desarrollando métodos analíticos aplicables a los Programas de Tria Neonatal, bajo la dirección del Dr. Sabater, en aquel entonces recibían las muestras de sangre y orina impregnadas en papel de la provincia de Barcelona, hacían un ensayo a la gota en la muestra de orina para investigar homocistinuria y cromatografía en papel para aminoacidopatías en sangre y orina, realizando en los cromatogramas de orina una tinción secuencial con ácido sulfanílico diazotizado (tinción de Pauli), para descubrir metabolitos como, en las tirosinemias los ácidos parahidroxifenilpiruvico, parahidroxifenil-lactico y parahidroxifenilacetico –figura 6-; trabajando en Santiago, descubrimos que esta tinción secuencial permite detectar la alcaptonuria, dando una mancha muy característica de ácido homogentísico –figura 7-. Más tarde en Galicia introdujimos otra cromatografía en papel de las

muestras de orina, para organicoácidurias –figura 8-; en una fase móvil que contiene acridina y una tinción secuencial con orto-dianisidina que revela los ácidos metilmalonico y etilmalonico –figuras 9 y 10-, que permanece hasta hoy.

La cromatografía en papel de aminoácidos en sangre es una mejora y simplificación del método de Efrom, que el Dr. Sabater trajo de Boston y que Maya modificó cambiando el paso de las muestras de sangre por el autoclave, por una primera elución en isopropanol:agua, 7:3. Quédense con que el Dr. Antonio Maya simplificó y mejoró el procedimiento de cromatografía en papel de aminoácidos en sangre.

De Barcelona también me traje el responder a todas las familias, lo que creo que fue una forma de difundir el Programa y que todas las familias tuvieran la seguridad de que las muestras de su bebé fueran analizadas.

El Programa de Galicia de Tría Neonatal, la primera detección precoz que realizó fue la de un jarabe de arce en 1978. Es curioso que ahora el jarabe de arce está en la lista de espera para ser incluido en el catálogo de enfermedades a detectar en el Reino de España. En el Reino de España hubo un retroceso desde los comienzos en que se empleaban métodos abiertos a la detección de enfermedades conocidas o desconocidas, fundamentalmente con la metodología de cromatografía planar; a métodos dirigidos a enfermedades concretas. Woolf le escribió desde Oxford al Prof. Mayor Zaragoza, que el programa en España no debía restringirse a la fenilcetonuria, lo que sí hicieron en Vascongadas, Aragón y más tarde Castilla y León, que adoptaron el ensayo de Guthrie, solo para fenilcetonuria; para estos programas supuso un avance el sustituir el ensayo de Guthrie por el fluorométrico, en lo que puso mucho empeño el fabricante de instrumentación finlandés Labsystems, que vendía el fluorometro y el estuche (kit) con los reactivos, pero para los demás laboratorios en los que se empeñaron en entrar, como en Madrid, esgrimiendo que se reducía el número de falsos negativos, supuso una merma en el servicio que prestaban, en Galicia empleando la cromatografía en papel hasta el 2001, no conocemos ningún caso falso negativo, tomando las muestras entre el 5º y 8º día de vida, que es cómo funcionaba el programa. En Madrid con doble muestreo, en aquel tiempo, la muestra para analizar fenilalanina la tomaban después del 5º día de vida.

El principal problema de la cromatografía en papel es el precio, es tan barato que no prestigia su uso y además no hay ningún interés por parte de las firmas comerciales en su empleo, ya que no produce beneficios económicos, que si produce el procedimiento fluorométrico. Que la cromatografía en papel que emplea un mecanismo de separación llamado de partición o de reparto, supuso un avance importante en la metodología de laboratorio, lo corrobora el que le valió el Premio Nobel a sus creadores Martin y Synge en 1952, que lo desarrollaron precisamente para la separación de aminoácidos, antes había unos complicados aparatos para realizar la partición, con mucho peor resultado. Diseñé un instrumento para realizar la cromatografía en papel a presión, que utilizando la misma fase móvil de Maya, butanol:ácido acético:agua 12:3:5, conseguía mejores separaciones en tan solo 30 minutos, la cromatografía de Maya necesitaba desde las 2 de la tarde a las 8 de la mañana del día siguiente. El instrumento fue patentado y ofertado para comercializar, pero nadie mostró interés por su fabricación. Me empeñé

en prescindir del ácido acético, por ser desagradable su manejo y además es muy corrosivo, sin conseguirlo. Este trabajo se quedó así, sin aplicarlo nunca en el programa de tria. Hoy está superado ampliamente por la espectrometría de masas en tándem. Aunque pienso que en cromatografía preparativa tiene grandes posibilidades. Al mismo tiempo de esto tuvimos financiación para dos proyectos de aplicación del procesado digital de imágenes, para la interpretación y registro de los cromatogramas en papel.

Los ensayos a la gota en orina para glucosa y galactosa que empleaban reactivos enzimáticos, fue necesario sustituirlos, por dejar de comercializarse tales reactivos, en Cardiff donde nació el primer Programa Oficial de Tria Neonatal en 1958, con los procedimientos de Woolf, dejaron de utilizarlos por caros y por producir muchos falsos positivos, esa era la razón por la que dejaron de fabricarse. Esto llevó a desarrollar un ensayo de reductores basado en la reducción de vanadio +5 a vanadio +4 en medio sulfúrico y el consiguiente viraje del amarillo al azul y si la reducción es a vanadio +3 el viraje es a negro. Este ensayo es mucho más claro que las adaptaciones del Benedict basado en la reducción del cobre cúprico a cuproso (o +2 a +1) y otros que se han propuesto. Las muestras de orina que dan reductores positivos las sometemos a cromatografía en capa fina, para separar glucosa y galactosa, u otros azúcares que puedan estar presentes, con procedimientos rápidos desarrollados en Compostela. Con esto hemos podido detectar diabetes neonatales, que son muy raras y galactosemias debidas a déficits de galactokinasa o galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa; somos el único laboratorio en España que hace estas detecciones, por muy poco coste (ya que no se usan estuches -Kits- de reactivos comerciales y en el caso de las diabetes, aunque su baja prevalencia no lo justifique, se detectan en el mismo proceso que las galactosemias).

Los padres del analizador de aminoácidos Moore y Stein, también recibieron el Premio Nobel en 1972, por sus trabajos sobre ribonucleasa, entre otras cosas, ordenando los 125 aminoácidos que la componen, lo cual fue posible por disponer de ese instrumento, cuando emplearon cromatografía de cambio iónico (mecanismo de cambio iónico); el técnico que trabajaba con ellos, lo contrató la empresa Beckman, que fabricó el primer Analizador Automático de Aminoácidos comercial; desde entonces hubo muchos avances en la mecánica y fontanería de los analizadores y la química de las resinas de cambio iónico, hoy Beckman no fabrica estos instrumentos, nunca tuvimos un Beckman, ahora vamos por el tercer equipo, en el Hospital tenemos el problema de que no hacen contrato de mantenimiento que incluye el preventivo y los sustos de las averías son una epopeya, teniendo en cuenta que se utiliza para las confirmaciones y seguimientos de los casos patológicos y otras labores asistenciales, trabajando de forma continua, pronto hará falta un cuarto.

Antes de emplear el mecanismo de cambio iónico lo intentaron con el de partición, empleando columnas de almidón; conozco esos trabajos porque antes de trabajar en Físico Química de Farmacia, había trabajado 5 años en Química Analítica (Prof. F. Bermejo) de la Facultad de Ciencias y en Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia (Prof. R. Cadorniga), preparando reactivos analíticos liofilizados a base de almidón, lo que supuso mi primera patente, aquí les muestro estas ampollas, que están preparadas hace más de 40 años y están en perfecto estado de revista, conservadas a temperatura

ambiente, para emplear en la determinación de amilasa en bioquímica clínica. Esta patente tampoco fue explotada. Entre otros reactivos liofilizados con almidón, también liofilizaba geles (engrudo) de almidón, que trituraba y ponía en columnas cromatográficas, lo que separaba eran pigmentos de plantas, con lo que había nacido la cromatografía, de la mano de un botánico, Tswet.

En un Congreso en Santiago, la propuesta de adaptación del procedimiento DELFIA que es un inmunoensayo para determinar tirotopina (TSH) en la detección de hipotiroidismo congénito, tuvo éxito y el procedimiento se mejoró varias veces, la última reduciendo el tiempo de análisis a poco más de 2 horas.

Aún me quedan cosas por hacer y ahora disponemos en el laboratorio de medios para poder hacerlo, gracias a la colaboración de la Fundación Paideia, que presidía la recientemente fallecida Rosalía Mera, que nos facilitó hace 4 años un lector de placas en absorbancia y en fluorescencia y recientemente un pipeteador robotizado, al que también contribuyeron la Fundación Ramón Domínguez y los Laboratorios Biomarin. Tales cosas son el convertir el ensayo de reductores con vanadio de cualitativo en cuantitativo y hacer el cociente con creatinina, con lo que es de esperar ganar en sensibilidad y especificidad. Probar la posibilidad de emplear la pregnanetriolona en orina como marcador para detección de hiperplasia adrenal congénita, que es de las enfermedades que están en lista de espera para introducirlas en toda España. Probar detectar en orina las enfermedades de depósito lisosomal, ya lo comprobamos para las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, nos falta probar con las glicosfingolipidosis y Enfermedad de Batten y ver la manera de implementarlo en la rutina, después de validar los procedimientos analíticos y estudiar las sensibilidades y especificidades diagnósticas, valores predictivos y razones de verosimilitud, etc.

Lo malo para hacer esto es que en el Laboratorio hay un facultativo menos y hacer estos estudios necesita tiempo y un facultativo para que arranque, nos vendría muy bien un contratado por la Fundación Ramón Domínguez, a la que había que suministrar los fondos necesarios.

También trato de mejorar los procedimientos de cromatografía en capa fina de los glicosaminoglicanos, con la inestimable colaboración del Dr. Iglesias.

Otro tema pendiente es la instalación en la planta -5, de un banco de las muestras de sangre y orina en papel, en un armario <<páter noster>> a -20°C y atmosfera de nitrógeno, con capacidad para 800,000 muestras (aproximadamente las de 40 años), con sistema informático para localizar las muestras, que las dirigiría a una caja de guantes, en un habitáculo a 4°C.”

Correos-e. de diciembre de 2015, intercambiados con los citados anteriormente, en relación al puesto de trabajo.

Jose Ramon

De: "Generoso Alvarez Seoane" <se23ga@hotmail.com>
Fecha: miércoles, 16 de diciembre de 2015 19:17
Para: <joseramon.alonso@usc.es>
Asunto: trabajo enviado

Mi querido amigo:

He leído el trabajo que me pareció muy interesante y me pareció muy bien la referencia que haces al Laboratorio Municipal de Vigo y a su director. Cuando tenemos dos opciones en la vida, nunca se sabe a priori en cuál nos va a ir mejor. Dada tu preparación y tu carácter, yo creo que en cualquiera de los dos lugares te iría bien.

Si vienes alguna vez por Vigo no dejes de llamarme

Un abrazo

Generoso

El libro mencionado en el correo-e., que sigue, Thomas CH, Howell RR. ***Selected screening test for genetic metabolic diseases***. Interamericana, se publicó en 1973, el mismo año en que se publicó el de Shih VE. ***Laboratory techniques for detection of hereditary metabolic disorders***. CRC Press. 18901Cranwood Parkway, Cleveland, Ohio, 44128 USA

Posteriormente se publicó: Bradford L. Therrell Jr., PhD, Editor. ***Laboratory Methods for Neonatal Screening***. 1993. American Public Health Association, 1015 Fifteenth Street, NW, Washington, DC 20005 USA.

El libro describe algunos procedimientos analíticos de los que somos autores.

Re: cita en monografía

Josefina Méndez Felpeto [fina@udc.es]

Enviado: jueves, 17 de diciembre de 2015 9:52

Para: Alonso Fernández, José Ramón

Querido José:

¡¡Cuántos años han pasado!! Llevo ya 37 en A Coruña.

Recientemente (4 de noviembre) me he acordado de tí ya que he tenido una nieta y lo primero que pregunté es si le enviaban a Santiago sangre para las pruebas de "errores del metabolismo" que yo conocía al jefe de ese laboratorio. Pero acabo de ver en tu libro que estás Jubilado!!!, supongo que ¡Jubilado Feliz! y por lo que veo haciendo lo que te interesa.

Yo tendré aguante, si es posible, hasta el 2021, sin embargo el entusiasmo en el laboratorio ha bajado mucho debido a los pocos recursos y los alumnos ya no tienen interés en realizar la tesis doctoral.

Estupendo por el libro y FELICIDADES.

Gracias por acordarte de mi, yo he intentado en mi despacho buscar el libro que me dices pero ha sido imposible, así que el año no lo sé.

Me alegro de recibir noticias

Un abrazo muy grande y hasta la vista.

Fina

Dra Josefina Méndez Felpeto

Catedrática de Universidad

Departamento de Biología Celular y Molecular

Area de Genética

Campus de La Zapateira s/n

15071 A Coruña. Spain

Tlf+ 34 981 1670 50 Ext. 2055

Fax.+ 34 981 167065

De: "Jose Alonso Fernandez" <Jose.Alonso.Fernandez@sergas.es>

Para: fina@udc.es

Enviados: Miércoles, 16 de Diciembre 2015 11:41:15

Asunto: cita en monografía

Hola Fina, hace un montón de años que no nos vemos, pero no me olvido de ti, como verás en la monografía que puse en ResearchGate, te cito en el "discurso de agradecimiento", recuerdo que me llevaste un libro con tapas verdes, de pocas hojas, que distribuía Interamericana, cuando llegué a pediatría lo pedí y manejé en el laboratorio algún tiempo, aunque los procedimientos analíticos que emplee no fueron los que allí constaban, por lo que no cito ese libro en la bibliografía; el libro lo llevó el jefe de neonatología JM Fraga Bermudez al poco de poner en marcha el laboratorio y no lo volví a ver, conservo la referencia bibliográfica: Thomas CH, Howell RR. Selected screening tests for genetic metabolic diseases. Interamericana; no tengo el año de publicación.

Te pongo el DOI y enlace

<https://www.doi.org>

DOI: 10.13140/RG.2.1.5044.1049

https://www.researchgate.net/publication/286035756_Aportaciones_de_Louis_I_Woolf_diciembre_2015?channel=doi&linkId=56658b5008ae15e746349bb9&showFulltext=true

Un abrazo

José Ramón

La prolinuria, una serendipia

Reflexiones sobre la reciente historia del cribado neonatal de metabolopatías en España.

La vocación no debe de considerarse como una inclinación innata, sino más bien como la querencia hacia una actividad fruto de la interacción entre las condiciones caracterológicas congénitas y el aprendizaje ambiental. La más de las veces uno se instala en su proyecto vital por un hallazgo casual que activa el bagaje adquirido.

Mi contacto con el mundo de los errores innatos del metabolismo se produjo por uno de esos hechos casuales de los que la vida se nutre, y ese hecho junto a mis circunstancias profesionales y personales me permitieron conocer, primero de una forma tangencial y después más en profundidad y como actor secundario desde mi faceta de pediatra, genetista y técnico en salud pública, las distintas caras de esta compleja parte de la patología del metabolismo.

Es bien sabido que el profesor Mayor Zaragoza puso en marcha en Granada en el año 1968 el primer centro de detección neonatal de errores innatos del metabolismo a la vuelta de su estancia con el profesor Hans Krebs en Oxford donde coincidió con el bioquímico Louis Woolf y con el microbiólogo Robert Guthrie. Por cierto, al Dr. Guthrie lo conocí personalmente en el Simposio Internacional sobre Programas de Diagnóstico Perinatal celebrado en La Habana en abril del 1989 en una mesa redonda que él presidía, y de la que me hicieron copartícipe, sobre la Detección Neonatal de Fenilcetonuria. Compartimos una cena tropical en la que me relató el perverso mundo de las patentes privadas que en su país constituían un auténtico azote contra los programas de salud pública.

Con esta iniciativa impulsada desde la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Granada, y con la colaboración de la Jefatura Provincial de Sanidad, donde se instaló el Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares, se puso en marcha en España el cribado neonatal. Allí, en Sanidad, ejercía como Puericultor del Estado el profesor Antonio Martínez Valverde, que a su vez colaboraba en la cátedra de pediatría del profesor Galdós Villegas, el cual, por cierto, no se interesó en demasía por esta innovadora actividad preventiva.

Es conocida así mismo la iniciativa del Prof. Joan Sabater Tobella, también en las mismas fechas que la de Granada, de implantar en Barcelona la

detección neonatal de Metabolopatías, realizando varias estancias en Boston y en Montreal para tal fin.

Se escribe con frecuencia que ambos farmacéuticos pusieron en marcha los primeros programas de detección de errores innatos del metabolismo en España. En realidad estas iniciativas constituyeron los embriones de lo que posteriormente se convertirían en auténticos programas, *sensu stricto*, puesto que estas actividades en principio carecían de un diseño metodológico como programas de salud pública y, por supuesto, no se apoyaban en normativas que las regularan como tales ni en financiaciones regladas destinadas al efecto.

Como suele ocurrir en la narración de la historia de hechos reseñables en cualquier ámbito de la vida, y en este caso en el científico, la brillantez y la iniciativa de los líderes pioneros que implantan ideas innovadoras, dedicados después al legítimo reconocimiento social y científico, nublan con frecuencia a los auténticos artífices del desarrollo y afianzamiento de esas iniciativas. Es el caso de muchos actores “secundarios” comprometidos, los responsables directos de los laboratorios, siempre imprescindibles porque sin ellos no hubiese sido posible la implantación y consolidación en nuestro país de estos programas de salud pública.

Así quedó de manifiesto con la singladura del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (PNPS), aprobado por el Real Decreto (RD) 2176/1978, de 25 de agosto, y que firmó el Rey Juan Carlos, precisamente en sus vacaciones estivales en Palma de Mallorca en el Palacio de Marivent; inmueble, dicho sea de paso, hoy recuperado parcialmente para el uso y disfrute de los ciudadanos de Palma.

De los grupos de prevención diseñados por el Comité Técnico, nombrado *ad hoc* por el Real Patronato de Educación Especial, el Perinatológico, el Nutricional Pediátrico y el Metabólico-Genético, solo sobrevivió este último, y dentro del mismo, para ser más exactos solo quedó el grupo de detección neonatal de metabolopatías, aquel que recogía expresamente el RD mencionado en su Artículo segundo. Uno, apartado c): -----
Establecimiento de una red técnica que permita la detección precoz de alteraciones metabólicas del recién nacido.

Y este grupo siguió adelante por el empeño y el trabajo de los responsables de los laboratorios de detección neonatal.

Todo lo demás del PNPS se diluyó en la maraña de la actividad asistencial y en el fragor de las batallas entre capítostes hospitalarios en busca de subvenciones extraordinarias para la mejora de sus respectivos servicios asistenciales. El concepto de programas de salud pública aún no había calado en el sistema asistencial, la mortalidad perinatal seguía estancada y los programas de atención pediátrica seguían sin desarrollarse.

De hecho, hasta 1981 el Plan no comenzó a ejecutarse como tal, pero de forma tan parcial que la partida financiera para el desarrollo del mismo no se gastó en ese año. (Ver: *El País*, 10 de marzo de 1981; *El País*, 25 de marzo de 1982). Vida efímera, aunque necesaria, la de este Plan, puesto que enseguida se establecieron las transferencias autonómicas y con ellas la dilución de las responsabilidades para la implantación del mismo.

Por todo ello es necesario, en un ejercicio de honradez intelectual, rendir el tributo merecido a todos aquellos que en esos años cogieron las riendas de los Centros de Detección Neonatal, porque ellos fueron los auténticos artífices, esos actores “secundarios” que antes mencionaba, del desarrollo y continuidad de las actividades que iniciaron su andadura, hasta convertirlos en los consolidados programas que son hoy en día. Ello me conduce a manifestar un recuerdo muy especial al Dr. Antonio Maya Vitoria, *bona gent i millor professional*, que fue guía y maestro durante esos años en este capítulo de mi actividad profesional, y al que volveré a mencionar más adelante.

En 1972, cuando la detección neonatal llevaba un recorrido en Granada de casi cuatro años, fui padre por primera vez. A la sazón yo estaba haciendo las prácticas de pediatría en la cátedra del profesor Galdós. El centro de cribado utilizaba para la detección la muestra de orina seca. En la maternidad se entregaba a los padres un papel de filtro para colocarlo en los pañales del recién nacido y remitirlo posteriormente a la Jefatura Provincial de Sanidad.

Así lo hice con mi hija y a las dos semanas de enviada la muestra recibimos una carta en la que nos comunicaban que se había detectado en el análisis efectuado una “anomalía” llamada Prolinuria.

Era la primera vez que en mi vida académica escuchaba la asociación de este término con una posible patología del recién nacido. Esa misma tarde toda la información inmediata que encontré a mano fue a través del Tratado de Medicina Interna de A. Pedro-Pons, en su 3ª edición de 1969, de Salvat editores. En el tomo II correspondiente a las Enfermedades del Aparato

Circulatorio, Aparato Urinario y Metabolismo, en el apartado de Trastornos del metabolismo de los aminoácidos, en la página 1011 del tomo, encontré una tabla con una fila de aminoacidopatías y las columnas con el abanico de síntomas. Allí aparecía como aminoacidopatía la Prolinuria relacionada con el retraso mental.

1010 ENFERMEDADES DEL METABOLISMO

	Olor de la orina	Color de la orina	Retraso mental	Trastornos del lenguaje	Espasmos en flexión	Hipertonía	Hipotonía	Convulsiones	Ataxia	Neutropenia	Anemia	Trastornos oculares	Anomalías esqueléticas	Trastornos vasculares	Crisis de coma. Vómitos	Trastornos hepáticos Cirrosis	Dificultades en la alimentación. Trastornos respiratorios	Nefropatía. Sordera	Trastornos de la pigmentación	Eczema. Fotosensibilidad	Trastornos vasculares periféricos	Cabellos anormales	Artropatías
Fenilcetonuria																							
Alcaptonuria																							
Albinismo																							
Tirosinemia																							
Enfermedad de Hartnup																							
Pañales azules																							
Hidroxiquinureninuria																							
Hiperserotoninemia																							
Histidinemia																							
Homocistinuria																							
Cistationinuria																							
Olor a lúpulo																							
Malabsorción de la metionina																							
Hipermethioninemia																							
Leucinosi																							
Hipervalinemia																							
Hiperlisinemia																							
Intolerancia congénita a la lisina																							
Aciduria arginosuccínica																							
Citrulinemia																							
Déficit de carbamil-fosfato-sintetasa																							
Prolinuria																							
Hyperprolinemia																							
Hidroxiprolinemia																							
Hiperglicinemia																							
Hiperacidemia glutámica																							
Hiper β -alaninemia																							

Más adelante, en la parte de los trastornos del metabolismo de los iminoácidos, se hacía una breve descripción de la Prolinuria.

V. Trastornos del metabolismo de los iminoácidos

27. Prolinuria

Fue descrita por Joseph en 1958). Estos niños presentaban convulsiones, retraso psicomotor, hiper o hipotonía con hiperreflexia, alteraciones en el EEG y aumento de albúmina y células en el LCR.

Otros casos de Carson, Tada y Jonxis presentaban otras anomalías: retraso de crecimiento, trastornos del lenguaje, etc., y junto a la prolinuria existían citrulinuria, glicinuria e hidroxiprolinuria.

Goodman atribuye el trastorno a un defecto en el transporte tubulorrenal e intestinal de los aminoácidos y de la glicina, semejante al que ocurre en los iminoácidos dibásicos (cistinuria) o los ácidos monoamino-monocarboxílicos (enfermedad de Hartnup).

Existirían heterocigotos en los que sólo se afectaría el transporte de los iminoácidos, pero no el de la glicina.

II. — 79*

El hallazgo de esta “enfermedad” y sus posibles consecuencias alteraron profundamente mi ánimo, y fui a buscar información y ayuda de forma inmediata con los responsables del programa. Me tranquilizaron al comunicarme que no sabían gran cosa de este trastorno del metabolismo de los aminoácidos, pero lo que sí sabían era que mediante la ingestión suplementaria de ácido ascórbico estaba descrita la desaparición de la misma. Y así ocurrió con la normalización de los resultados posteriores en los análisis de control.

De esta manera se produjo mi primer contacto con el mundo de las metabolopatías. Un hallazgo casual, valioso para mi desarrollo posterior profesional, iniciado en principio en la práctica de la pediatría general y de la salud pública, pero manteniendo siempre la inquietud y la curiosidad hacia la neuropediatría y los condicionantes genéticos de este tipo de enfermedades.

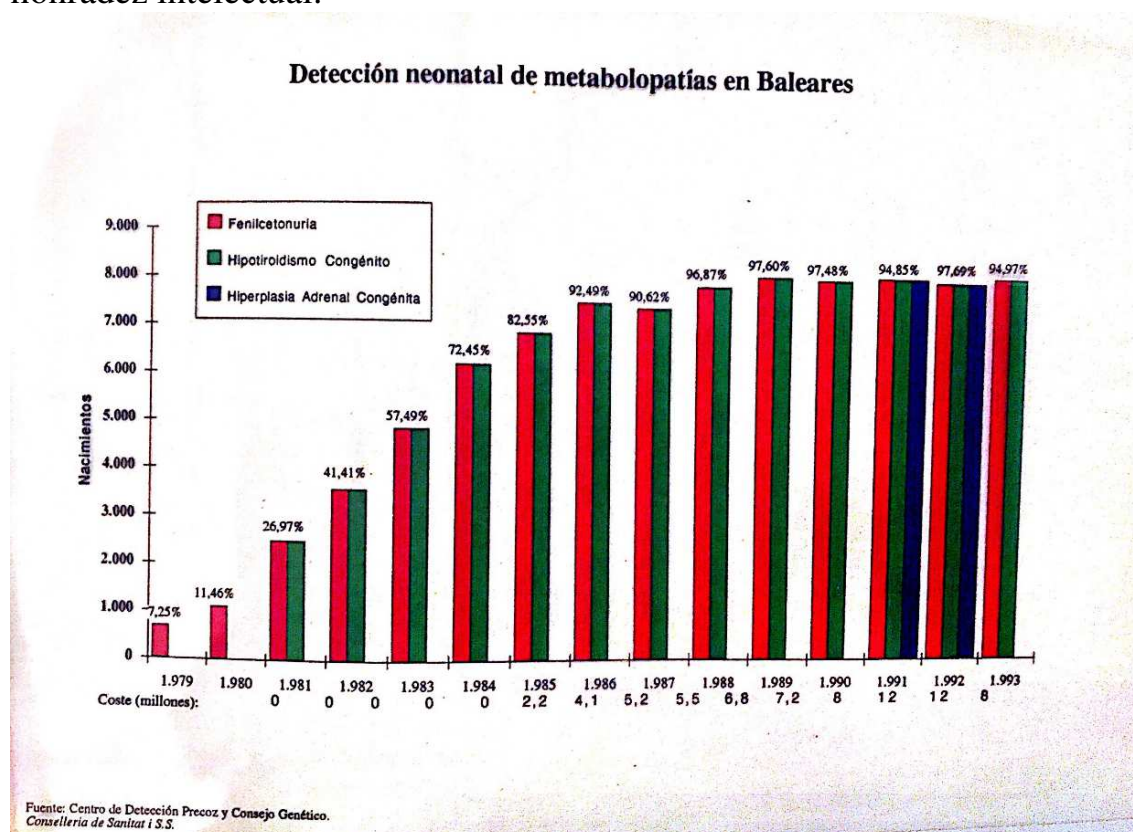
No fue hasta 1979 que volví a tomar contacto con este mundo. Entonces yo ejercía como Jefe de los Servicios Provinciales de Salud Materno Infantil de la Jefatura Provincial de Sanidad de Baleares y como Pediatra-Puericultor de la Seguridad Social. En esta etapa preautonómica la salud pública, aún sin desarrollar, dependía del ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Desde la Dirección General de Salud Pública se nos había comunicado la puesta en marcha del PNPS del que nos responsabilizaban de su implementación en nuestro ámbito geográfico.

En este contexto recaló en Palma de Mallorca el Dr. Juan Sabater Tobella para exponer las bondades de este Plan recién aprobado y ofrecer su colaboración para implantar la detección precoz de metabolopatías. Bien asesorado, dio una conferencia en el Colegio de Médicos exponiendo sus diez años de experiencia y propiciando a continuación una reunión con los poderes sanitarios de la época. A mí me tocó asistir al evento en representación de la Jefatura de Sanidad y fue la misma la que adquirió el compromiso de aceptar la oferta de colaboración con el Centro de Bioquímica Clínica para realizar la detección precoz de la fenilcetonuria a los recién nacidos de nuestro archipiélago. Solo había un pequeño detalle, no disponíamos del personal de laboratorio dispuesto a embarcarse en tal proyecto.

La decisión de no montar un laboratorio propio nos vino dada por las recomendaciones internacionales, fundamentadas básicamente en el número de muestras a analizar que hacen a un centro eficaz. A este respecto debo recordar aquí la respuesta que dio el Dr. Richard Koch, director por aquella época del Centro de Coordinación de la Fenilcetonuria en USA, a una pregunta realizada en la reunión sobre hiperfenilalaninemias celebrada en Madrid en marzo de 1989: “Ustedes tienen el mismo problema que tuvimos nosotros. En California teníamos 167 laboratorios de screening, ahora solo tenemos seis..., bien supervisados” (*Revst. El Médico*. 10-3-89). Por lo tanto, establecimos un convenio de colaboración con la Diputación de Barcelona.

El Dr. Maya, responsable del programa, fue el referente y el guía para ayudarnos a adaptar el diseño del mismo a nuestro ámbito geográfico. Bastaron un par de reuniones en el Instituto Flor de Maig de Cerdanyola y en Sanidad de Palma para que ese mismo año de 1979 comenzara a funcionar la Detección Neonatal de Metabolopatías en Baleares. Posteriormente se creó mediante un decreto de la Conselleria de Sanitat del Govern Balear el Centro de Detección Precoz y Consejo Genético desde el que se coordinaban y ejecutaban estos programas de salud pública.

Desde el primer momento quedé atrapado por la cordialidad de Antonio Maya por su capacidad organizativa y de resolución, y sobre todo por su honradez intelectual.



Solo hubo que hacer una edición adaptada del proceso que utilizaban en Barcelona, y diseñar los circuitos de recogida de muestras y el transporte de las mismas desde Baleares a Barcelona de forma diaria, teniendo en cuenta el factor de la triple insularidad.

Las primeras muestras de sangre se enviaron a Barcelona en el otoño de 1979; en el año 80 ya se alcanzó una cobertura del 7% de recién nacidos analizados, continuando con el aumento de la misma hasta alcanzar el 98% al final de la década.

En el año 1981 se amplió la detección neonatal al hipotiroidismo congénito; en los años 1991-92 hicimos un plan piloto para la Hiperplasia suprarrenal congénita, y en el año 2000 se inició la detección precoz de la Fibrosis quística.

Desde el inicio del programa el Dr. Antonio Maya me introdujo en el círculo de técnicos responsables de los centros de cribado neonatal como muestra de su capacidad integradora del mundo clínico con el bioquímico, participando en numerosas reuniones donde se iban coordinando las distintas actividades realizadas en los diferentes laboratorios, y donde se intentaban homogeneizar criterios de diseño, de calidad, de evaluación, de financiación...

Recuerdo el disgusto que se llevó en 1982, cuando después de haberse batido el cobre ante el Real Patronato para mi inclusión en el grupo de elegidos para ir a Japón a dos eventos internacionales sobre *screening*, y conseguida ya la financiación para ello de la Dirección de Sanidad de Palma, le di mi negativa por surgirme otras prioridades profesionales en ese momento.

La cohesión que se percibía en el grupo era evidente, y el Dr. Maya, convertido en un cofactor necesario para cumplir con los objetivos del cribado neonatal. Siempre estaba ahí para intentar cohesionarlo aún más. Cohesión inexistente, viene al caso reseñarlo, en los escasos y desperdigados grupos de tratamiento y seguimiento que se estaban formando en aquella época, cuyos intereses iban en la dirección de monopolizar el liderazgo en el ámbito de la representación científica y en conseguir posiciones ventajosas del patrocinio comercial. A propósito de esto fue memorable la reunión que por aquella época se realizó en Mijas (Málaga) y que puso de manifiesto el rodaje que aún quedaba para que la interacción necesaria entre los grupos de detección y los de tratamiento fluyera como era necesario para conseguir unos objetivos comunes.

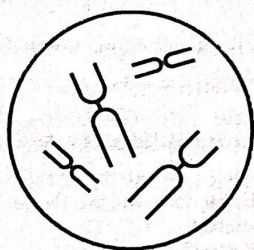
Ante el intento fallido de crear una sociedad científica nacida del grupo de centros de detección, el Dr. Maya consiguió con el Boletín de los centros establecer un registro nacional dinámico, que hasta la fecha no se había hecho. Las reuniones anuales eran una herramienta muy eficaz para actualizar los conocimientos, intercambiar experiencia y aportar novedades a los programas de cribado neonatal.



IV Reunión Nacional de los Centros de Cribado Neonatal . Oviedo , 8 y 9 de Octubre de 1998

V REUNION NACIONAL DE LOS CENTROS DE DETECCION NEONATAL

Palma de Mallorca, 28-30 Abril 1999



GOVERN BALEAR
Conselleria de Sanitat i Consum

**CENTRO DE DETECCION PRECOZ
Y CONSEJO GENETICO**

Ahora hace veinte años, en abril de 1999, tuve el honor de recibir a todos los compañeros de los laboratorios de cribado neonatal en la quinta reunión que me tocó organizar en Palma de Mallorca, coincidiendo con el 20 aniversario de la implantación en Baleares del Programa, tema sobre el que trató la conferencia inaugural que dio el Dr. Maya. Allí se debatió, entre otras cuestiones, sobre la garantía de calidad y almacenamiento de muestras que años más tarde tuve la oportunidad de tratar legislativamente.

Uno de los problemas básicos del cribado neonatal de los errores innatos del metabolismo en España ha sido la ausencia de normativa reguladora específica, no solo en sus inicios en la etapa predemocrática, si no en la transición (a excepción del genérico RD de creación del PNPS) y hasta bien avanzado el desarrollo de las autonomías; normativas necesarias que deberían de contemplar desde el diseño, desarrollo, evaluación y financiación de estos programas, tal y como señala el artículo 43 de la Constitución, que en su punto 2 dice textualmente: *“compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas...”*. Una normativa específica que permitiría así mismo el desarrollo de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

En este contexto, solo la orden SSI/2006/2014 de 6 de noviembre, por la que se actualiza la Cartera Común Básica de Servicios del SNS, incluyendo la detección de siete patologías, desarrolla de forma indirecta la Ley 16/2003 de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Pero de nuevo de una forma parcial, sin entrar específicamente en el desarrollo de estos programas desde la perspectiva poblacional y de la salud pública.

Es cierto que se han hecho muchos intentos desde grupos de profesionales de distintos ámbitos por conseguir la regulación normativa integral del cribado neonatal, pero en este caso no es que el legislador haya ido detrás de las demandas científicas y sociales, sino que casi las ha perdido de vista. Entre otras muchas actividades reseñar, a título de ejemplo, que en el año 1990 y a propuesta del Consejo Interterritorial, el Ministerio de Sanidad organizó un grupo de trabajo, en el que participé, con técnicos de todas las comunidades autónomas para elaborar un programa de Salud Materno Infantil común para toda España. En 1992 la Dirección General de Salud Pública da a conocer el informe elaborado por este grupo de expertos titulado, “Criterios mínimos en Prevención y Promoción de la Salud Materno Infantil” y en el que se logró, no sin esfuerzo, que apareciese

reflejada la detección neonatal de forma específica como programa básico de prevención, y no de forma genérica como se hacía casi siempre. Este informe quedó diluido, como tantos otros, en la maraña de propuestas a legislar. Y es que este órgano, el Consejo Interterritorial, que el legislador definió como órgano de coordinación y cohesión, lo castró conceptualmente al no dotarlo de la capacidad ejecutiva para obligar a la vinculación de sus acuerdos.

A lo largo de estos años la legislación autonómica ha sido más prolija en el tratamiento de los programas de detección neonatal. Así, en Baleares, la Ley de Salud de las Illes Balears (Ley 5/2003 de 4 de abril) refleja la contemplación como derecho del recién nacido, “...a que se le realicen las pruebas de detección neonatal...”. (Artículo 8. Derechos del recién nacido), después de horas de discusión que mantuvimos los participantes en la elaboración de la misma. Así mismo colaboré en la elaboración de la ley de Salud Pública de las Illes Balears, en la que se contempla de forma más genérica la prevención de las discapacidades congénitas como prestación en materia de salud pública y “*se reconocen los programas de cribado*” como instrumentos esenciales para la prevención.

En mi etapa de legislador como Senador electo por Mallorca, intervine como ponente en distintas actividades, unas legislativas y otras no, relacionadas con el cribado neonatal procurando, siempre que la ocasión lo requiriera, utilizar mis conocimientos para el fomento legislativo sobre este tema.

Así, actué como ponente en el proyecto de ley de fomento de Investigación biomédica (Aprobado como Ley 14/2007, de 3 de julio, Ley de Investigación Biomédica) en el que trabajamos para que se regularan por primera vez en este país los cribados genéticos, el tratamiento de las muestras biológicas y otros temas que afectaban a lo que tantas veces se había expuesto y discutido en las reuniones de los centros de cribado y que no estaban aún resueltos. Y así lo expuse en mi intervención en el pleno del Senado celebrado el 6 de junio del 2007 (*Cortes Generales. Diario de sesiones del Senado. VIII legislatura. Núm. 125*).

Otra iniciativa parlamentaria en la que participe como ponente de la misma fue la “Ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras”, cuyo dictamen fue presentado en el pleno del Senado celebrado el 20 de febrero del 2007 y en el que hice

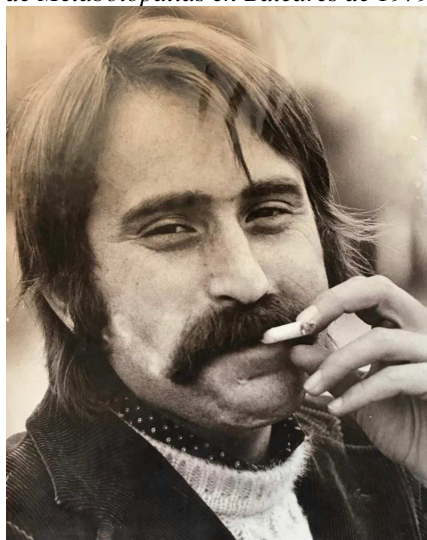
especial mención a los errores innatos del metabolismo, Ponencia aprobada por acuerdo del pleno del Senado el 23/07/2007, y en la que se especificaba: *c) —Se recomendará la inclusión en los programas de detección neonatal de aquellas enfermedades raras que cumplan las recomendaciones internacionales de cribado, previo debate y acuerdo realizado en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, para su aplicación en todas las Comunidades Autónomas.*

Han pasado ya más de cincuenta años desde que se iniciaron en nuestro país las actividades en materia de detección precoz de los errores innatos del metabolismo hasta llegar a los programas de cobertura universal que son hoy en día. Como todo proceso evolutivo, siguen problemas sin resolver, como la variabilidad de los programas, la heterogeneidad en la responsabilidad de los mismos por la ausencia de un órgano que centralice la coordinación, lo que provoca la no adecuación de los programas existentes a la ley General de Salud Pública, ley 33/2011 de 4 de octubre, y aparecen otros problemas, por ejemplo en el ámbito de la bioética, derivados del cribado ampliado, la sobreexposición a tratamientos innecesarios o no contrastados...

Aunque el balance a día de hoy no cabe la menor duda de que es altamente positivo, no hay que perder por ello la visión crítica de estos programas y se debe de continuar en el empeño de conseguir una mejor coordinación entre los distintos sistemas de salud de las CCAA con el fin de conseguir una mayor equidad.

Joaquín Bellón Martínez

*Coordinador del Programa de Detección Neonatal
de Metabolopatías en Baleares de 1979 a 2015*



Fotografía del autor en 1979

La tría para las galactosemias en Europa, un comentario

Prof. Dra. M Estela Rubio Gozalbo

Departamento de Pediatría y Laboratorio de Genética Clínica, Hospital Universitario de Maastricht, Holanda (MUMC)

Alteraciones en el metabolismo de la galactosa resultan en el grupo de enfermedades denominadas galactosemias. La ruta metabólica de la galactosa y su base molecular fueron elucidadas en el siglo XX. Debido al trabajo pionero de Leloir y sus colegas en aclarar esta ruta, recibe el nombre de ruta de Leloir. La galactosa es metabolizada en glucosa 6-fosfato en varios pasos catalizados por diferentes enzimas. GALK1 (galactoquinasa) fosforila el azúcar. La galactosa 1-fosfato resultante reacciona con UDP-glucosa produciendo glucosa 1-fosfato y UDP-galactosa. Esta reacción es catalizada por la galactosa 1-fosfato uridililtransferasa (GALT). La UDP-galactosa 4'-epimerasa (GALE) permite la regeneración de la glucosa-UDP al catalizar la isomerización de la galactosa-UDP. Una segunda reacción de isomerización (catalizada por fosfoglucomutasa, PGM) convierte la glucosa 1-fosfato a glucosa 6-fosfato. Las reacciones catalizadas por GALK1, GALT y GALE son las reacciones centrales de la ruta de Leloir.

La GALK1, galactoquinasa, es altamente específica y actúa solo sobre el anómero α de D-galactosa produciendo α -D-galactosa 1-fosfato. Sin embargo, en disolución, la galactosa existe en equilibrio entre los anómeros α y β . En disolución acuosa los dos anómeros se epimerizan, aunque la tasa de utilización de la α -D-galactosa puede exceder su tasa de generación. La galactosa mutarotasa (aldose 1-epimerase, GALM) cataliza esta reacción y asegura que la vía de Leloir tenga cantidades suficientes de α -D-galactosa. El gen humano de GALM y su proteína correspondiente se conocen desde hace más de una década, pero sólo recientemente los primeros pacientes con mutaciones en este gen, alteraciones bioquímicas y síntomas similares a la deficiencia de galactoquinasa han sido reconocidos [Wada et al, 2018]. Aunque los datos son todavía escasos, este descubrimiento reciente es algo a tomar en consideración en el diseño de los programas de tría para las galactosemias.

La infraestructura en la que se basa el cribado debe garantizar un diagnóstico e intervención tempranos para que los bebés y sus familias se libren del trauma de la enfermedad aguda y en algunos casos estén vivos gracias a la tría neonatal. Está claro que el cribado de galactosemia clásica no es una historia con un final completamente feliz ya que a pesar de la identificación temprana y la instauración de la dieta hay un gran porcentaje de pacientes con complicaciones a largo plazo.

Galactosemia clásica

Actualmente, el cribado neonatal de la galactosemia clásica se realiza en varios países europeos: Austria, Estonia (sobre una base de investigación), Alemania, Grecia, Italia, los Países Bajos, España (Galicia/sólo), Suiza e Irlanda. El enfoque de detección y las recomendaciones varían, dando lugar a disparidades que necesitan ser resueltas. Evaluaciones de la tría a corto y largo plazo, considerando aspectos médicos, económicos y sociales y que incluyan la visión de padres y organizaciones de pacientes son necesarias. Hasta ahora, varios trabajos han intentado evaluar algunos de los aspectos mencionados. En una revisión sistemática se concluyó que, aunque no había pruebas suficientes para establecer la utilidad del cribado neonatal, se podrían esperar beneficios para la salud si se logra un diagnóstico y tratamiento tempranos [Varela Lema et al. 2016]. En una revisión Cochrane se dice que los estudios observacionales existentes apoyan la eficacia de la detección de la galactosemia clásica en recién nacidos [Lak et al. 2017]. La evaluación de la efectividad de la tría en Holanda mostró un beneficio en la prevención del cuadro neonatal [Welling et al., 2017]. La reciente publicación de la historia natural de la galactosemia clásica basada en el registro internacional de la red de galactosemia [Rubio-Gozalbo et al, 2019] también contiene datos sobre el efecto de la tría. Este estudio descriptivo consistió en delinear la historia natural de los pacientes con galactosemia clásica basada en la cohorte más grande estudiada hasta ahora (n = 509) con pacientes de muchos países con diferentes antecedentes genéticos. El diagnóstico a través de tría se asoció con una presentación neonatal más favorable. La tría con el consecuente inicio temprano de la restricción de galactosa en la primera semana de vida se asoció con un cociente de probabilidad menor para las complicaciones neonatales. Los pacientes diagnosticados en la tría, a menudo eran más jóvenes y comenzaron la dieta en la primera semana de vida [Rubio-Gozalbo et al. 2019]. Además, en este estudio el uso de triado se asoció con una menor tasa de síntomas neurológicos a largo plazo. Un análisis adicional reveló que las complicaciones neurológicas eran menos frecuentes en pacientes diagnosticados a través de la tría ($p < 0,00001$; 0,32 [0,20-0,51]). Estos pacientes con más frecuencia comenzaron con la dieta en la primera semana de vida.

Durante la tría se identifican variantes con una actividad enzimática que da lugar a dudas sobre si debería tratarse o no. Un ejemplo de ello es la variante Duarte. Recientemente, un estudio aportando evidencia de que los infantes con galactosemia Duarte no tienen riesgo de

desarrollar complicaciones y no se benefician de la dieta [Carlock et al. 2019] puede ayudar a ajustar el cribado de la galactosemia clásica de modo que la variante Duarte no sea identificada, sin comprometer la detección de la galactosemia clásica.

Galactoquinasa, epimerasa, mutorotasa

El cribado para los otros tipos de galactosemia galactoquinasa y epimerasa, se realiza en algunos centros. Con la identificación de los primeros pacientes con mutorotasa es importante el estudiar el impacto de esta deficiencia en un grupo mayor y debatir si debería ser incluido en los programas. En Holanda se va a implementar la tría de la galactoquinasa en los próximos meses.

En general, la utilidad y efecto de la tría neonatal dependerá de si la infraestructura garantiza la instauración de la dieta en la primera semana de vida. Estos datos pueden ser tenidos en cuenta por quienes deciden la implementación de la tría para CG en programas nacionales. Los (www.galactosemia.network.org) expertos en galactosemias de la red internacional de las galactosemias van a realizar una evaluación extensiva de la tría neonatal para las galactosemias con la intención de formular una serie de recomendaciones que tomen en cuenta los distintos factores determinantes de un cribado exitoso, para que si se decide el incluir las galactosemias, contribuir a un cribado más homogéneo, más optimizado y de efectividad máxima. En el 2017, la red de galactosemia publicó una guía internacional para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la galactosemia clásica. En esta guía no se incluyó el cribado neonatal porque la opinión de los expertos implicados fue esperar la evaluación mencionada. La red de galactosemia colabora con la asociación de pacientes de galactosemia europea (European Galactosemia Society - www.galactosaemia.eu -) y en esta evaluación se incluirá el punto de vista de los pacientes, algo que no se ha tomado en cuenta hasta ahora en las evaluaciones.

Referencias

Newborn screening for galactosemia in the United States: looking back, looking around, and looking ahead. Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. *JIMD Rep.* **2015**;15:79-93.

Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV, López-García M. *J Inherit Metab Dis* **2016**;39(5):633-649.

Newborn screening for galactosaemia. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017**;12:CD012272.

Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: Effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes. Welling L, Boelen A, Derks TG, Schielen PC, de Vries M, Williams M, Wijburg FA, Bosch AM. *Mol Genet Metab.* **2017**;120(3):223-228.

Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, Niihori T, Nyuzuki H, Nakajima Y, Ogawa E, Ishige M, Hirai H, Sasai H, Fujiki R, Shiota M, Funayama R, Yamamoto M, Ito T, Ohara O, Nakayama K, Aoki Y, Koshiba S, Fukao T, Kure S. *Genet Med.* **2018** Oct 19. doi: 10.1038/s41436-018-0340-x

Developmental Outcomes in Duarte Galactosemia. Carlock G, Fischer ST, Lynch ME, Potter NL, Coles CD, Epstein MP, Mulle JG, Kable JA, Barrett CE, Edwards SM, Wilson E, Fridovich-Keil JL. *Pediatrics.* **2019** Jan;143(1). pii: e20182516. doi: 10.1542/peds.2018-2516.

The natural history of classic galactosemia, lessons from the GalNet. Rubio-Gozalbo ME, M. Haskovic, A.M. Bosch, B. Burnyte, A. I Coelho, D. Cassiman, M. L. Couce, C. Dawson, D. Demirbas, T Derks, F. Eyskens, M.T. Forga, S. Grunewald, J. Häberle, M. Hochuli, A. Hubert, H.H. Huidekoper, P. Janeiro, J. Kotzka, I. Knerr, P. Labrune, Y.E. Landau, J.G. Langendonk, D. Möslinger, D. Müller-Wieland, E. Murphy, K. Öunap, D. Ramadza, I.A. Rivera, S. Scholl-Buergi, K.M. Stepien, A. Thijs, C. Tran, R. Vara, G. Visser, R. Vos. M. de Vries, S.E. Waisbren, M. M. Welsink-Karssies, S.B. Wortmann, M. Gautschi, E. P. Treacy and G. T. Berry. *OJRD.* **2019** doi.org/10.1186/s13023-019-1047-z.

PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL DE GALICIA Y CATALUÑA

A las instituciones las hermanan las personas.

Muy a principios de los años 2000, me propusieron realizar un trabajo de campo en un proyecto de auditoría que la Xunta de Galicia encargó a la Unión Catalana de Hospitales. El proyecto consistía en hacer un estudio de viabilidad de dos laboratorios: uno de metabolopatías, que además realizaba un Programa de Cribado Neonatal (PCN) de Galicia, situado en el Hospital Clínico y otro de cromosomopatías, situado en la Facultad de Medicina, ambos en Santiago de Compostela.

Pasé dos días en Santiago, una mañana en cada laboratorio. Me recibieron con preocupación, ya que yo era “el auditor” y representaba una cierta amenaza, pero con gran cordialidad. Hice muchas preguntas y recibí muchas respuestas con las cuales redactaríamos el informe final.

Fue mi primer contacto con el Laboratorio de metabolopatías del Hospital Clínico de Santiago, desconociendo que años más tarde tendría una estrecha relación con las personas que lo formaban.

En el informe que la Unión Catalana de Hospitales entregó a la Xunta de Galicia se expuso la potencialidad que tenía el laboratorio de metabolopatías y la necesidad de reubicar, modernizar y reorganizar el de genética.

En ese tiempo yo era el responsable del laboratorio de urgencias del Hospital Clinic de Barcelona y dos o tres años antes había cursado un master de la Universidad Autónoma de Barcelona sobre Gestión y Dirección de laboratorios clínicos, motivo por el cual recibí el encargo de la Unión Catalana de Hospitales sobre los laboratorios gallegos. Durante ese master, de dos años de duración, conocí e hice amistad con un grupo de profesionales del laboratorio de diferentes zonas de España con los que conservo una buena amistad.

En el año 2005 dejé el laboratorio de urgencias y me trasladé al laboratorio donde se realizaba el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña. En ese laboratorio, que procedía de la Diputación de Barcelona y que unos años antes

había pasado a ser gestionado por el Clinic, se jubilaba el Dr. Antonio Maya Victoria y me propusieron relevarlo, a la vez que dirigiría, durante un tiempo el laboratorio del Hospital de la Maternitat de Barcelona que también gestionaba mi hospital.

De pronto estaba en el ámbito profesional del laboratorio que había “auditado” unos años antes.

En seguida supe que la relación de Antonio Maya con el laboratorio de Galicia era larga y estrecha a través de la relación profesional y de amistad que tenía con el Dr. José Ramón Alonso, responsable del laboratorio Gallego, durante muchos años.

Tanto Antonio como José Ramón habían comenzado los Programas de Cribado Neonatal en Cataluña y en Galicia. Fueron auténticos pioneros en este ámbito. Empezaron desde cero, cuando no había prácticamente nada y TODO estaba por hacer en el cribado neonatal en España.

Coincidieron en numerosas reuniones junto a otros pioneros de otros territorios de España, llegaron a acuerdos, sentaron las bases del cribado de la PKU y el HC, la recogida de las muestras, validaron métodos analíticos, adaptaron otros, consensuaron rangos de referencia, utilizaron la orina como material “complementario” (Galicia todavía la utiliza), formaron un grupo estable para trabajar sobre el cribado neonatal de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC). Presentaron estudios conjuntos en congresos nacionales e internacionales, redactaron recomendaciones, trabajaron para poner en marcha un programa de garantía externa de la calidad, etc, etc, etc.

Y se forjó una amistad que, a través de ellos, llegó hasta los equipos y nutrió a los Programas.

Llegué al Laboratorio de Cribado Neonatal del Instituto de Bioquímica Clínica –actual Sección de Errores Congénitos del Metabolismo- en un momento importante para estos Programas. Se había publicado recientemente en *Pediatrics* un artículo con las enfermedades que el American College of Medical Genetics (ACGM) había recomendado incluir en los programas de cribado

neonatal y que cristalizó en el “NEWBORN SCREENING: TOWARD A UNIFORM SCREENING PANEL AND SYSTEM” una propuesta para incluir en los Programas de Cribado neonatal de EEUU un panel de 29 enfermedades principales y otras 25 de forma secundaria con la utilización de la espectrometría de masas en tándem. (Pediatrics, May 2006, VOLUME 117 / ISSUE Supplement 3).

Antonio Maya estaba ilusionado, de forma contenida, a veces incluso pesimista, pero ilusionado. Pesimista porque, en ese momento, no veía la posibilidad de hacer algo así en Cataluña, no se daban las circunstancias -me decía-, pero ilusionado porque en Galicia ya lo estaban haciendo.

En esos años había visto como el laboratorio de Galicia, con el apoyo de su pediatría, había conseguido introducir la compleja (y cara) tecnología MS/MS en el Programa, mientras que en Cataluña el Programa estaba aislado de la Pediatría (el Clinic había “cedido” su pediatría al hospital Sant Joan de Deu), además de que la CCAA catalana es mucho más grande y otros centros hospitalarios, que sí tenían pediatría, estaban interesados en realizar el PCN. Por todo ello y porque cuando “llamaba” a la puerta de Salud Pública le decían que no había dinero, que en ese momento no se podía iniciar ese proyecto, que había otras prioridades como el cribado de la hipoacusia... en fin, estaba ilusionado pero muy pesimista.

Pasé con él algo más de un año, hasta su jubilación, y de él aprendí muchas cosas del Programa, pero sobre todo a gestionar bien lo que teníamos y a mirar con optimismo el futuro.

Cuando eres más joven y llegas a un sitio donde lo desconoces todo, también lo cuestionas casi todo –la ignorancia es atrevida- y en ese cuestionarlo todo le propuse a Antonio que teníamos que mejorar y modernizar el Programa para después poder ampliarlo. Recuerdo que estábamos en su despacho y le comenté algo así como ... “si lo hacemos juntos, antes de tu jubilación, podemos conseguirlo” y él, con un semblante un tanto resignado, me contestó,

... “si tú quieres lo intentamos, yo te apoyo, pero creo que no nos van a hacer caso”. Y nos pusimos en marcha.

Para ello involucramos a los otros dos facultativos del Programa, María Pujol y Frederic Borja y a todos los componentes de la secretaría y el laboratorio. María era “el alma” del Programa, la persona que validaba y controlaba los tres procesos analíticos que se realizaban (Fenilalanina y tripsina inmunoreactiva, ambos test enzimáticos y TSH analizada mediante test inmunofluorimétrico) y todo lo hacía de forma manual, sobre listados en papel.

Nos propusimos:

1. Mejorar la tarjeta de recogida de datos,
2. Mejorar la comunicación con los padres, tanto verbalmente cuando llamaban por teléfono como a través de las cartas que les enviábamos (solicitud de segundas muestras, informe de normalidad e informe de detección positiva). Este aspecto lo trabajamos mucho con Frederic Borja porque era pediatra y había ejercido durante muchos años en el Hospital de la Maternidad de Barcelona y tenía mucha experiencia en cómo comunicarle, situaciones complejas a los padres.
3. Informatizar todo el laboratorio ya que en ese momento casi todo se hacía de forma manual y se manejaban muchísimos datos y por tanto la posibilidad cometer errores.
4. Mejorar la aplicación informática que teníamos, tanto la estructura de la base de datos, como el entorno de relación con ella, pasándola a un entorno tipo “windows”.

Éramos conscientes de que nosotros solos tendríamos muchas dificultades para conseguir realizar ese plan tan ambicioso y por tanto necesitábamos “aliados” y debíamos buscarlos en los dos ámbitos que teníamos más próximos: el Hospital Clinic y la Secretaría de Salud Pública del Departamento de Salud de la Generalitat. Una de las primeras puertas importantes a la que llamamos y que tuvimos la suerte de que se nos abrió de par en par fue la de José Ramón Hernández, adjunto a la Gerencia del Centro de Diagnóstico Biomédico. JRH es una de esas personas “que vale la pena conocer”, como individuo es inmejorable y como profesional es comprometido, con una gran visión de futuro y con capacidad de hacer fácil las cosas que parecen difíciles en una institución tan compleja como el Hospital Clinic.

Enseguida hizo suyo el proyecto y de forma entusiasta se subió con nosotros a ese tren. Nos ayudó en TODO, nos facilitó TODO: hizo un concurso para la

mejora del programa informático del Programa de Cribado Neonatal (Nadons), nos proporcionó ordenadores para todos los facultativos, cambiamos los que tenían en la secretaría que estaban obsoletos, incluimos lectores de códigos de barras, mejoramos el modelo de ficha de datos del RN e incorporamos un scanner para su lectura y de esta forma incorporar parte de esa información, de forma automática, en la base de datos, etc, etc. El Programa de Cribado Neonatal de Cataluña le debe mucho a José Ramón Hernández y yo le estaré siempre agradecido.

Una de las muchas cosas buenas que tiene la relación entre profesionales de la sanidad, sobre todo en la pública, es que, en general, podemos ir, ver y aprender de otros colegas que trabajan en nuestro campo y hacen las mismas cosas que nosotros y que las han mejorado o que hacen otras cosas que mejoran el procedimiento y de forma solidaria te ofrecen su conocimiento.

En las distintas sesiones de trabajo que tuvimos nos planteamos visitar otros laboratorios de cribado neonatal y el primero en el que pensamos y visitamos fue el de Galicia, en el Hospital Clínico de Santiago de Compostela.

El contacto se hizo a través de Antonio Maya con José Ramón Alonso que nos invitó a ir con mucho gusto en las fechas acordadas.

Aunque no tenía mucha relación con él yo ya conocía bastante a José Ángel Cocho, facultativo del Laboratorio de Metabolopatías de Santiago, por coincidir en el día a día y en distintos eventos de la SEQC. Yo había sido presidente de la comisión de urgencias y él ya tenía un gran recorrido en la Sociedad y formaba parte de la Junta Directiva.

De José Ángel todo lo que pueda decir es poco, como persona es agradable, reflexivo, callado a veces, directo, solidario, comprometido y como profesional del cribado neonatal y del diagnóstico de las metabolopatías una referencia permanente. Un compañero tranquilo y un amigo.

Las personas del Programa gallego nos recibieron con los brazos abiertos y nos mostraron todo lo que hacían y cómo lo hacían. Gracias a todos.

Nos volvimos con una maleta llena de ideas y durante el viaje, José Ramón cogió un sobre, de los que hay en el avión para los que se marean, y con unos cuantos “garabatos” definimos el futuro formato de la tarjeta de datos del RN. Otras ideas adquiridas allí nos sirvieron para la validación informática de las series analíticas, para la conexión informática de los analizadores al sistema informático del Programa, para el folleto de información a los padres... y entre lo que vimos, nuestras ideas y nuestra realidad comenzamos a trabajar en nuestro proyecto.

De nuevo los lazos de solidaridad, amistad y reconocimiento mutuo se estrecharon entre los dos Programas.

Esta visita nos dio otro empujón. Antonio y yo comenzamos a redactar las primeras instrucciones de trabajo del Programa con el objetivo de acreditarlo por la norma ISO 9001. Todo iba muy rápido y cuando más lo necesitábamos, en agosto de 2006, Antonio se jubiló y no nos dio tiempo a compartir más cosas laborales “in situ”. Aun así, yo le seguí explicando por teléfono todos nuestros logros, ya que él era partícipe de ellos, hasta que lamentablemente, en 2011 murió. Muchas veces nos acordamos del Dr. Antonio Maya.

María y Frederic se jubilaron un año después y por tanto, durante ese tiempo, los tres seguimos trabajando en el proyecto, reforzando la estructura interna del Programa y, poco a poco, introduciendo los cambios que nos habíamos propuesto: abandonamos la impresión de los informes de normalidad para los padres en papel pre-impreso y continuo. Creamos todas las cartas e informes nuevos para los padres, en los que figuraban nuestros nombres, firmando las cartas de solicitud y los informes de detección positiva, comenzamos la validación informática de las series analíticas y, estando en ello, se jubilaron ambos. Gracias María Puliol y Frederic Borja.

Se marcharon ellos y llegó el Dr. José M^a Hernández. Llegó desde el Hospital Germans Trias i Pujol –Can Ruti-, donde había hecho la residencia, y llegó con un corazón que no le cabía en el pecho, todo afecto y humildad, y con una formación científica y tecnológica de primer nivel. Gran observador y lector y

con opinión bien formada sobre amplios territorios del conocimiento. Tras dos años y pico de trabajo conjunto –solo estábamos los dos como facultativos del Programa-, se marchó de nuevo a Can Ruti sin poder ampliar el cribado por MS/MS. Su gran conocimiento de esta tecnología nos hubiera sido de gran ayuda. Lo eché de menos, gracias José M^a.

Mientras tanto el grupo de Cribado Neonatal de la SEQC, que habían fundado muchos años atrás Antonio y José Ramón y que tanto y tan buen trabajo había hecho en este ámbito, se marchó de esta Sociedad para fundar la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) -ellos ya no formaban parte del mismo-. Yo también había dejado la Comisión de Urgencias de la SEQC porque ya no me dedicaba profesionalmente a ese campo. Ocurrió entonces que el Presidente de la SEQC, el Dr. José Luis Castaño, me animó a formar una comisión que trabajara en el espacio dejado por el grupo que se había marchado porque ahora me dedicaba a ese ámbito. Y así, a finales del 2007, nació la Comisión de Diagnóstico Perinatal y a ella llegaron José M^a Hernández del Programa de Murcia, Yolanda González de Aragón, Carmen Delgado y Luis Jiménez de Sevilla (Andalucía occidental), Magdalena Vila de Baleares y Daisy Castiñeiras y M^a Dolores Bóveda del Programa de Galicia.

Y de nuevo los lazos entre los dos Programas se estrecharon más, se hicieron más fuertes.

Como afortunadamente nada es eterno y mientras las instituciones perduran las personas vamos pasando, en el año 2008 se produjo un recambio en la Dirección de Programas maternoinfantiles de la Agencia de Salud Pública catalana y se hizo cargo una persona joven, formada en Salud Pública en Inglaterra y con una visión muy distinta a su antecesor, la Dra. Mireia Jané.

Enseguida pude hablar con la Dra. Jané del proyecto de ampliar el Programa de Cribado catalán y me dijo que si teníamos que convencer al Departamento de Salud de la Generalitat debíamos hacerlo bien y con método científico. Nos propuso hacer un grupo de trabajo con las Dras. Antonia Ribes y Teresa Pampols con el objetivo de hacer un documento en el que se argumentara

convincientemente la conveniencia de la ampliación del programa de Cribado Neonatal de Cataluña. Lo hicimos. Tardamos casi dos años, pero lo hicimos y en 2011 y 2013 respectivamente y la inestimable ayuda de las Dras. Antonia Ribes y Judith García, pudimos adquirir la tecnología necesaria (dos espectrómetros de masas en tándem) y ampliamos nuestro Cribado hasta las 20 enfermedades metabólicas, en sintonía con lo que habían hecho los EEUU y Galicia unos cuantos años antes. Pero entonces tomamos carrerilla y eso solo fue el principio...

Si vuelvo a pensar en el hermanamiento entre los Programas de Galicia y Cataluña, en esta nueva época, existen, como mínimo, otros dos hechos fundamentales: Uno fue que, tras la formación de la Comisión de Diagnostico Perinatal, se reforzó todavía más mi vínculo personal con el grupo de Galicia a través de mi incorporación en el año 2011 a la Junta Directiva de la SEQC, en la que durante siete años coincidí con José Ángel Cocho, realizando, con el resto de compañeros que formaron parte de la Junta una labor de cambio, modernización, saneamiento de la Sociedad, participando en la consolidación de la Fundación José Luis Castaño y en definitiva de la “nueva” Sociedad Española de Medicina del Laboratorio (SEQC). Fueron muchas horas de reuniones de trabajo, de compartir proyectos, de corregir errores, de visualizar posibilidades de futuro, de “profesionalizar” la Junta, aunque todos éramos “amateurs”. Todo ello cohesionó el grupo, creamos confianza entre nosotros y la confianza se convirtió en afecto y el afecto en amistad.

El otro hecho y que quizás me unió más a Galicia, con una mirada más amplia de lo que supone el mundo de las enfermedades metabólicas –más allá del cribado neonatal- fue el cruzarme, en el momento oportuno, con Manuel Varela, presidente durante muchos años de la Asociación de Fenilcetonuria y otros trastornos del metabolismo de Galicia (ASFEGA) y MOTOR de la Federación Española de PKU y OTM -actualmente Asociación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias- y, en mi opinión y sin que nadie se ofenda, una de las personas más influyentes y más determinantes para que los

Programas de Cribado Neonatal en España hayan dado un salto cualitativo y cuantitativo tan importante.

Manolo -así le llamaba todo el mundo-, padre de dos hijos con afectación por hiperfenilalaninemia, y por tanto de la época pre-cribado, fue una persona con dedicación total a un objetivo: mejorar la vida a los niños afectados por estas enfermedades. Manolo era una fuerza de la naturaleza, una gota malaya, un refinado perro de presa... hasta que conseguía lo que se proponía. Nunca nada para él, siempre para mejorar la vida de los demás y para que nuevas enfermedades entraran en los Programas de cribado.

Desde la energía que le proporcionaba su corpachón de buen comedor gallego, con el pelo rubio y los ojos azules, vestigios de los antiguos celtas, y sus enormes dotes para las relaciones públicas y para las negociaciones (algo de fenicio también tendría), había conseguido una agenda de contactos impresionante: políticos de alto nivel y técnicos sanitarios de primer nivel en el Ministerio de Sanidad y en la Xunta de Galicia, donde siempre tenía las puertas abiertas, directivos de empresas del sector, profesionales de la pediatría y de la nutrición de primera fila, alcaldes de ciudades importantes y de otras más pequeñas, instituciones europeas... nada se le resistía y siempre con el mismo objetivo. Rodeado de amigos (Rosalía, Eduardo, David, Eusebio –todos padres de niños afectados por estas enfermedades-) hicieron una labor encomiable desde la Junta Directiva de la Federación. Y nosotros pusimos nuestro granito de arena.

Reunieron a un grupo de profesionales (pediatras y de laboratorio) del ámbito metabólico: M^a José Fita y Asunción Fernández de Murcia, Daisy Castiñeiras de Galicia, Celia Pérez-Cerdá de Madrid, Domingo Lamuño de Cantabria, Luis Aldamiz del País Vasco, José Dalmau de Valencia, José Luis Marín de Cataluña y Luis Jiménez de Andalucía y nos propusieron hacer una revisión de la literatura científica sobre las enfermedades que tenían criterios para ser incluidas en los Programas de cribado neonatal con el objetivo de hacer un documento con el que poder acudir al Ministerio y reclamar la ampliación de los mismos. Nos convencieron. Invertimos mucho tiempo en jornadas

maratonianas, muchas realizadas en fin de semana, y escribimos centenares de correos electrónicos. Nos organizamos bien, dividimos el trabajo por grupos de enfermedades y por grupos de personas y en dos años presentamos al Ministerio de Sanidad el documento: *Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro -Documento de consenso-*. Documento que avalaron otros profesionales de gran prestigio y le dieron soporte las Asociaciones de pediatras (AEP y AECOM) y de laboratorio (AECOM y SECQ). En este documento las distintas enfermedades se evaluaron en función de dos variables: los niveles de evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones y se llegó a la conclusión de que eran totalmente recomendables para introducir en los Programas de Cribado 24 enfermedades y que 13 enfermedades más quedaban pendientes de un mayor consenso para su recomendación. El trabajo fue publicado por el Real Patronato sobre Discapacidad del Ministerio de Sanidad en el año 2010.

Lamentablemente el grupo de profesionales que se escindió de la SEQC para crear AECNE nunca creyeron en el proyecto. Aunque se les invitó a las primeras reuniones no quisieron participar en la realización del documento de consenso y aunque no explicaron el porqué de esa conducta posiblemente fue porque nunca creyeron en la ampliación de los programas de cribado, nunca demostraron ilusión por avanzar, por alcanzar nuevas metas en nuestro ámbito. Desde la publicación del documento trataron de desprestigiar el acuerdo alcanzado por tanta gente, de ningunear el trabajo realizado, de restarle valor al consenso. Una pena. Pero el trabajo estaba hecho y publicado y contribuyó, como otro grano de arena, a abrirnos paso en las diferentes administraciones sanitarias de las distintas CCAA.

Teníamos un documento de consenso, hecho por reconocidos profesionales españoles, en castellano y publicado por el Ministerio. Cuando te abrían una puerta tenías algo que entregar, ya no solo eran tus palabras, tus argumentos, llevabas contigo el conocimiento y el compromiso de mucha gente.

Y en la actualidad qué?. En mi opinión y con el permiso de Antonio –que en paz descanse- y José Ramón, nuestros Programas de Galicia y Cataluña nunca estuvieron tan hermanados, tan próximos, con tanta empatía y colaboración.

Galicia tiene desde hace años un grupo de profesionales muy consolidado, tras la jubilación de José Ramón Alonso, quedaron José Ángel Cocho, M^a Dolores Bóveda, Daisy Castiñeiras, Cristóbal Colón y Javier Iglesias –espero no dejarme a nadie-, un equipo de lujo. Desde el año 2000 han sido la referencia en el cribado neonatal español y también en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades metabólicas. Además, trabajando codo con codo con la Unidad de Pediatría de referencia para toda Galicia, generando competencias, conocimiento y docencia para una importante cantidad de residentes que pasan por su laboratorio para formarse.

Y en Cataluña?. Tras la marcha de José M^a Hernández, como mencioné antes, llegaron al Programa la Dra. Rosa López primero y posteriormente el Dr. Aleix Navarro. Rosa y Aleix son dos grandísimas personas y profesionales brillantes, cada uno a su manera, y aportaron memoria, organización, capacidad de síntesis y mucha experiencia en las tecnologías de HPLC y MS/MS. Un gran tándem para la puesta en marcha de la espectrometría de masas al servicio del cribado. Con ellos nuestro Programa hizo un salto cuantitativo y supercualitativo. Por fin ampliamos el programa con las enfermedades metabólicas recomendadas siete años antes por EEUU. Con ellos preparamos el Programa para acreditarlo en 2016 según la norma ISO-15189. Fue una pena perder a Aleix del equipo. Lo echamos de menos.

Con las nuevas ampliaciones del cribado, enfermedad de células falciformes e inmunodeficiencias severas combinadas llegaron las Dras. Sonia Pajares y Ana Argudo, jóvenes, bien formadas, capaces, con entusiasmo, imaginativas, con rigor científico, con alegría, parecidas y diferentes, complementarias. **Sin duda el Programa Catalán tiene el mejor equipo que tuvo nunca.** Tenemos esperanza en que lo consolidaremos y tenemos la ilusión de hacerlo crecer con nuevas incorporaciones.

En la actualidad el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña tiene como objetivo detectar 23 enfermedades que forman su panel principal (tabla 1), habiendo detectado casos de otras 12 enfermedades cuando tratábamos de realizar el diagnóstico de algunas de las primeras.

Tabla1: panel de enfermedades cribadas en el Programa Neonatal de Cataluña

HIPOTIROIDISMO CONGENITO.

FIBROSIS QUISTICA.

ENFERMEDAD CELULAS FALCIFORMES.

INMUNODEFICIENCIAS SEVERAS COMBINADAS.

METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS:

1. Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria.
2. Enfermedad del Jarabe de Arce.
3. Tirosinemia tipo I.
4. Citrulinemia.
5. Homocistinuria clásica y defectos de remetilación

METABOLISMO DE LOS ACIDOS ORGANICOS:

1. Aciduria Glutárica tipo I.
2. Acidemia Isovalérica.
3. Acidemias metilmalónicas (Mut, CblA, CblB, CblC, CblD).
4. Deficiencia de 3-hidroxi-3 metilglutaril-CoA liasa.
5. Deficiencia de B-Cetotiolasa.
6. Acidemia propiónica.

METABOLISMO DE LOS ACIDOS GRASOS:

1. MCAD deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena media).
2. VLCAD (deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga).
3. LCHAD (deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga). /TFP (deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial).
4. CPT-1 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1).
5. CPT-2 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2) / CACT (deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa).
6. MADD (deficiencia múltiple d' acil-CoA deshidrogenasas).
7. CUD (deficiencia en la captación celular de la carnitina).

Lamentablemente en el ámbito Nacional existen notables diferencias entre las diferentes Comunidades Autónomas. Desde que el 6 de noviembre del año 2014 se publicara en el BOE las siete enfermedades del Cribado neonatal que forman parte de la Cartera Común Básica del Sistema Nacional de Salud para todo el Estado, varias CCAA se han quedado estancadas en esa propuesta y su panel de enfermedades a cribar lo forman: Fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), acidemia glutárica tipo I y anemia falciforme.

Sin embargo, existe otro grupo de CCAA que han evolucionado sus Programas incluyendo en sus paneles principales otras aminoacidopatías, otras acidemias orgánicas y otras enfermedades relacionadas con la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, de forma similar al Programa catalán.

En mi opinión el futuro de los Programas de Cribado Neonatal va a tener un largo recorrido porque muchos gobiernos han entendido que la prevención suele ser casi siempre coste-efectiva y que el dicho popular de “más vale prevenir que curar” toma toda su fuerza cuando se aplica a estos Programas poblacionales de Prevención.

La última revisión del Panel principal de los Programas de cribado neonatal en EEUU (*Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)*) ha incorporado una enfermedad de acúmulo lisosomal, la enfermedad de Pompe, además de la mucopolisacaridosis tipo I (MPS1), la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y las inmunodeficiencias combinadas graves. Además, se están haciendo estudios piloto sobre la atrofia medular espinal en EEUU y en Europa.

Por todo ello estoy convencido que el camino iniciado en los años 40 y 50 por los doctores Asbjorn Følling, Louis Woolf o Horts Bickel y más tarde por Robert Guthrie y tantos otros, es un camino de largo recorrido, un camino que en estos últimos años con la aportación del desarrollo tecnológico de la espectrometría de masas ha adquirido dimensión de autovía y que con el desarrollo de la genética se está convirtiendo en autopista. Esperemos que, entre todos,

podamos conducir nuestros Programas por estas nuevas vías a la velocidad adecuada, sin falsos prejuicios, pero con la prudencia necesaria. Si lo hacemos así no alcanzo a ver el final del potencial de estos Programas ni del gran beneficio social que han de seguir produciendo.

Y queriendo acabar como empecé creo que, en la actualidad, la relación entre los Programas de Cataluña y Galicia, entre las personas de Galicia y Cataluña es excelente, casi inmejorable.

Participamos conjuntamente en la SEQC y en AECOM, mantenemos contacto casi permanente, tenemos proyectos juntos, comprometidos con el avance de los Programas de Cribado Neonatal, comprometidos con las asociaciones de padres, comprometidos con los niños afectados y sus familias. Somos dos Programas que, por organización, experiencia, panel de enfermedades y proyección hemos de contribuir al avance de todos los programas españoles.

Dos Programas hermanados en la gran familia de los Programas de Cribado Neonatal del Estado Español.

José Luis Marín Soria

Diciembre de 2018

Agradezco muy sinceramente al Dr. José Ramón Alonso-Fernández su invitación y la oportunidad que me brinda para contribuir a la monografía conmemoración de los 40 años del Centro de Prevención de Metabolopatías en Santiago de Compostela. Dentro del marco del Plan Nacional de prevención de la Subnormalidad se desarrollaron en paralelo otros centros, como el de Murcia, en el que tuve una contribución a su desarrollo.

Breve descripción de mi contribución al CBGC de Murcia a inicios de la década de 1980.

Antecedentes

El primer director del Instituto fue el Prof. José Antonio Lozano Teruel, que regresó desde la Universidad de la Laguna a la de Murcia durante el curso 71-72 para ocupar la primera cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de dicha Universidad. Gracias al empuje y constancia del citado Profesor, en pocos años se produjo el primer vínculo entre la bioquímica y la biomedicina molecular en la Región de Murcia, cuando se creó el Instituto Universitario de Bioquímica Clínica en 1975, que estuvo inicialmente vinculado al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, al que me uní al acabar mis estudios de Licenciatura en 1976.

Inicié mi Tesis Doctoral sobre el estudio de las propiedades, estructura y función de la peroxidasa de tiroides, que desarrollé entre 1976 y 1979 y que fue clave para mi posterior contribución al Instituto. Dicho Instituto fue uno de los pioneros en España en el desarrollo del programa de detección precoz de metabolopatías y otras enfermedades congénitas en neonatos. La importante labor biomédica del citado Instituto ha ido creciendo en prestigio e intensidad hasta la actualidad. En 1993, el Instituto pasó a denominarse Centro de Bioquímica y Genética Clínica, su denominación actual, y fue adscrito al Servicio Murciano de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

Contribución al Instituto de Bioquímica Clínica de Murcia

A mi regreso de una estancia post-doctoral en Manchester, Inglaterra, en diciembre de 1980, fui contratado por el Instituto como técnico superior para ampliar la sección de detección de Metabolopatías que se encontraba en periodo de pleno desarrollo. En 1981, la dirección del Instituto de Bioquímica Clínica decidió ampliar su programa de cribado neonatal de las enfermedades metabólicas. El programa desde su creación en 1975 estuvo centrado en la detección de la fenilcetonuria, la enfermedad del jarabe de arce y algunas mucopolisacaridoses. Se adicionó a dichas pruebas la detección del hipotiroidismo congénito, que aun formando parte de las enfermedades raras tenía y tiene una incidencia mayor que las anteriormente mencionadas. La detección del hipotiroidismo congénito se debía realizar mediante radioinmunoensayo de los niveles de TSH en sangre utilizando un ensayo de competencia con TSH marcada isotópicamente con I¹²⁵.

En este contexto, y por mi experiencia en metabolismo tiroideo, fui encargado de desplazarme a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid donde se ubicaba el grupo liderado por la Dra. Gabriela Morreale, una de las máximas autoridades mundiales en la relación del iodo con la función tiroidea y excepcional impulsora de la implantación de esta prueba y el correspondiente descenso en España de las consecuencias de este síndrome en niños afectados con hipotiroidismo desde esos años. La Dra. Morreale dejó una huella imborrable, en mí y otros muchos de sus colaboradores y discípulos, y como tal ha sido reconocida después de su fallecimiento en 2017 (<https://elpais.com/especiales/2018/mujeres-de-la-ciencia/gabriela-morreale.html>). En ese grupo realicé una estancia relativamente breve (aprox. 15 días) para aprender el procedimiento e instaurar inmediatamente después en el Centro de Murcia dicha técnica de marcaje de la hormona TSH y la realización de dos RIAs semanales para todas las muestras de sangre de neonatos que llegaban al Instituto. La técnica instaurada se inició sin utilización de kits comerciales que eran poco abundantes y excesivamente costosos para el presupuesto del Plan Nacional, lo que requería el marcaje *in situ* de la TSH con el radioisótopo de Iodo¹²⁵.

Por otra parte, en esa etapa, la recepción de muestras de sangre y orina en el laboratorio eran mayoritariamente por impregnación de tiras de papel absorbente Whatman y obtención de una cantidad fija obtenida por obtención de discos de ¼ de pulgada de la tira impregnada mediante un sacabocados. Para una mejor normalización de la cantidad impregnada en esa superficie, desarrollamos técnicas para la determinación de creatinina en esas muestras como metabolito de normalización de carga en el papel, así como la cuantificación de aminoácidos mediante los autoanalizadores de aminoácidos disponibles en esas fechas con detección mediante ninhidrina o con o-ftalaldehído que era más sensible y empezaba a desplazar a la ninhidrina. Algunos de esos resultados fueron publicados por el grupo de Murcia en revistas nacionales e internacionales según las referencias especificadas a continuación:

Peñafiel R, Monserrat F, Solano F, Lozano JA. Análisis de aminoácidos en muestras biológicas impregnadas en papel de filtro por técnicas fluorimétricas. Aplicación a la detección precoz de errores congénitos del metabolismo. *Anales de la Universidad de Murcia (Ciencias)*, 1982;5-26. <https://digitum.um.es/xmlui/handle/10201/5387?mode=full>

Peñafiel R, Solano-Muñoz F, Monserrat F. Creatinine determination in dried urine on filter paper. *Clinica Chimica Acta* 1983;**127**:289-293,.

Monserrat F, Peñafiel R, Solano F. Aminoacidopatías. *Medicine (Elsevier)*1985;**41**:1786-1801 (1ª Edición). Re-editado en *Medicine* 1989;**45**:1657-1671 (2ª Edición). ISSN: 0304-5412.

Francisco Solano Muñoz

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia
Murcia, octubre de 2018

Código AME: de la paliación sin opciones a la urgencia diagnóstica precoz

Miguel Lafuente-Hidalgo. Servicio de Pediatría. Hospital Ernest Lluch de Calatayud

Rosana Ranz-Angulo. EAP Casetas

En los últimos años se han producido ciertos avances tecnológicos que han producido cambios vertiginosos e inesperados en la práctica clínica habitual.

En el campo de la bioquímica la tecnología de tándem masas (MS-MS) ha posibilitado el estudio de múltiples metabolitos en una sola determinación de forma rápida y fiable, que aplicada a los programas de cribado neonatal, se ha posibilitado la inclusión de cada vez un mayor número de enfermedades en estos programas, sin un incremento significativo de los costes, y usando como muestra principal la sangre seca en papel de filtro (algunos programas usan también muestras de orina en papel de filtro).

En el campo de la genética las técnicas de la secuenciación masiva gracias a la tecnología de secuenciación de siguiente generación (NGS o Next Generation Sequence) ha posibilitado el diagnóstico etiológico de múltiples enfermedades genéticas tras la realización de paneles de genes y exomas, a unos tiempos y costes inimaginables hace menos de una década.

En cuanto a las enfermedades raras, no todas han contado con avances destacados en el campo de las opciones terapéuticas. En muchas su manejo sigue siendo paliativo, de confort y soporte. Algunas enfermedades neuromusculares, como la distrofia muscular de Duchenne (DMD) o la amiotrofia muscular espinal (AME), empiezan a contar con opciones terapéuticas de fisiopatología génica, aprobadas por las agencias del medicamento europea y americana (ataluren en caso DMD y nusinergen en el caso de AME), que aunque no curativas, parece que en los ensayos clínicos modifican el curso natural de la enfermedad, encontrándonos en un momento excepcional y de muchos interrogantes ante las perspectivas que se nos muestran.

Es en el caso de la AME donde las nuevas terapias génicas muestran cambios más llamativos y modifican radicalmente la actitud ante un nuevo caso clínico, pues se ha pasado de que la AME tipo 1 sea una enfermedad necesariamente mortal, sin opciones terapéuticas y donde el diagnóstico etiológico daba su principal beneficio en poder ofrecer un adecuado asesoramiento genético a sus progenitores y familiares. A que hoy día el diagnóstico de un AME tipo 1 es necesariamente una urgencia médica, pues parece ser que en los pacientes respondedores a esta terapia (50%), la efectividad es mayor cuanto más precozmente se administra.

La AME está causada por alteraciones en el gen SMN1 (Survival Motor Neuron 1) (5q11.2-q13.3) tiene una incidencia de 1/6000 a 1/11000 recién nacidos vivos, sin diferencia entre etnias. Presenta una herencia autosómica recesiva, siendo los portadores heterocigotos de mutación de 1/40 a 1/70 de la población.

Genéticamente se caracteriza por:

- 95-98% portar una delección homocigota, que excluyen en la proteína el exón 7 o el 7 y 8
- 2-5% son doble heterocigotos: portan una delección de exón 7 en un cromosoma y una mutación puntual en el otro cromosoma

Estas alteraciones son heredadas de sus progenitores, menos en un 2%, en que una de estas alteraciones puede ser de novo, siendo este porcentaje de mutaciones de novo muy alto para enfermedades con herencia autosómica recesiva.

Esta alteración genética produce un defecto de proteína SMN (Survival Motor Neuron) que causa una degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. Lo que origina debilidad muscular progresiva con atrofia muscular y parálisis, se afecta principalmente la musculatura proximal, con mayor afectación de piernas que de brazos. También involucra la musculatura bulbar con atrofia y fasciculaciones linguales, respetando musculatura facial. La afectación de la musculatura intercostal con preservación de diafragma produce un tórax de morfología campaniforme y una respiración abdominal.

Los seres humanos tenemos una fenocopia de este gen, situado también en el cromosoma 5 pero más centromérico, el gen SMN2. Se diferencia del gen SMN1 en 5 pares de bases. En el exón 7 se diferencian en un simple nucleótido (c.840C>T) que no cambia el aminoácido para el que codifica, pero que es importante para el corte-empalme (splicing): este cambio provoca en el preRNAm del gen SMN2 una secuencia de silenciación de empalme en el exón 7 o de disrupción del potenciador de empalme exónico, lo que provoca que el exón 7 sea suprimido de la mayoría de los ARNm del gen SMN2, resultando proteína trunca que se degrada rápidamente. Produciendo respecto al gen SMN1 solo un 10% de proteína funcional. Parece ser que el número de fenocopias presentes de SMN2 en estos pacientes determina el fenotipo de AME. A mayor número de copias de SMN2, fenotipo menos severo. Hay una clasificación clínica basada en la edad de inicio de la clínica y la máxima función motora alcanzada: Aunque hay una fuerte correlación entre las copias de SMN2 y la severidad de la clínica, hay excepciones en las que no puede establecerse la severidad del fenotipo. Pero su determinación es importante al ser un criterio de inclusión en los ensayos

clínicos [Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, Armstrong MJ. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Nov 13;91(20):923-933. doi: 10.1212/WNL.0000000000006502. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30315070 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315070>].

AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffmann (OMIM# 253300) suele tener 2 copias de SMN2. Debut antes de los 6 meses, no llegan a mantener sedestación autónoma. Constituyen el 60% de los diagnósticos de AME

- AME tipo 2 (OMIM#253550) suele tener 2-4 copias de SMN2. Debut entre 6-18 meses, alcanzan sedestación autónoma, pero no bipedestación.
- AME tipo 3 (OMIM#253400) o enfermedad Kugelberg-Welander suele tener 4 o más copias de SMN2. Debut más allá de los 18 meses, alcanzan deambulación autónoma y la pueden perder más adelante. Supone el 10% de los diagnósticos de AME.
 - o Subtipo 3a, debut antes de los 3 años. Tienen 3 copias de SMN2
 - o Subtipo 3b, debut después de los 3 años. Tienen 4 copias de SMN2

- AME tipo 4 (OMIM#271150) o forma del adulto. Tienen de 4 a 6 copias de SMN2. El genotipo con presencia de SMN1 y ausencia homocigota de SMN2 que se encuentra en un 3-5% de los controles, aparentemente no tiene consecuencias fenotípicas.

La presencia de al menos una copia funcional de SMN1 como ocurre en los portadores, es suficiente para proteger de la enfermedad.

La prueba diagnóstica de oro consiste en la cuantificación de los genes SMN1/SMN2 con una MLPA o una qPCR (incluso NGS):

- la cuantificación de SMN2 puede servir para establecer fenotipo,
- la ausencia de SMN1 es diagnóstica,
- la presencia de una copia de SMN1, obliga a buscar una mutación puntual en el otro alelo y
- la presencia de dos copias de SMN1, hace muy improbable un AME, pero puede secuenciarse el gen SMN1, especialmente si hay consanguinidad.

Hasta 2017 no había ningún tratamiento disponible para el AME, siendo su manejo medidas paliativas y de soporte: adecuada nutrición, manejo de la ventilación y prevención de las complicaciones de la debilidad muscular. Pero en diciembre de 2016 la FDA y en Mayo de 2017 la EMA aprobaron la primera opción terapéutica para el AME. [Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Sep 17. doi: 10.1111/dmcn.14027. [Epub ahead of print] PMID:30221755. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221755>]

Opción terapéutica: a día de hoy el tratamiento en pacientes sintomáticos MODIFICA la historia natural de la enfermedad, pero NO LA CURA. No hay evidencia disponible de la evolución a largo plazo y de la función motora. En los ensayos clínicos, responde el 50% de los pacientes sometidos a la rama de tratamiento

Oligonucleótidos antisentido (NUSINERSEN o SPINRAZA): son análogos de secuencias específicas de ARN que se unen al preARN del gen SMN2, inhibiendo el silenciador del splicing N1 (ISSN1: intrón-splicing silencer N1 sequence) y permiten la inclusión del exón 7 en el ARNm del gen SMN2, incrementando la expresión de proteína funcional. NO atraviesa barrera hematoencefálica por lo que debe administrarse de forma intratecal. Su pauta recomendada inicialmente 4 dosis: 0, 14, 28, y 63 días. Y luego una dosis cada 4 meses. Con un precio de unos 118.000 dólares cada dosis (vial de 5cc/12mg) [CADTH Common Drug Reviews. Pharmacoeconomic Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA [Internet]. Source Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480926>]

NUNCA han sido tan importantes el diagnóstico y tratamiento precoces, ya que el resultado de estas nuevas terapias correlaciona directamente con la precocidad de su administración. El tratamiento con nusinersen de lactantes con AME presintomáticos (estudio NURTURE, fase 2), que engloba a 17 casos tratados muy precozmente, en el 74% desde el primer mes de vida, notifica resultados mejores que los del estudio ENDEAR (ensayo fase III, placebo control, doble ciego en 121 AME tipo I con debut más allá de la semana de vida y antes de los 7 meses), lo que indica que la precocidad del tratamiento es un aspecto importante.

Por otro lado, estamos en una primera fase, pues hay otras opciones terapéuticas en ensayo y que también parecen mostrar eficacia:

- La modificación de un oligonucleótido antisentido que puede administrarse de forma intravenosa de manera eficiente y penetrar todos los tejidos incluyendo cerebro y médula espinal, con un incremento de la expresión de proteína SMN.
- Moléculas pequeñas que, administradas por vía oral, penetran también al sistema nervioso central y que modifican la expresión de SMN2 sin conocer exactamente cuál es su mecanismo de acción. Parece que puede ser complemento con otras terapias.
- Administración única por vía intravenosa del gen SMN1 con un vector viral.
- Terapia con células madre pluripotenciales, generadas de fibroblastos corregidos genéticamente procedentes de pacientes con AME, induce mejoría del fenotipo cuando se trasplantan al ratón SMA

El cribado de AME en la prueba del talón puede permitir el diagnóstico del cuadro en fase presintomático, siendo una oportunidad fabulosa para una intervención terapéutica lo más precoz posible, realizar un manejo lo más adecuado de dichos pacientes y enrolarlos en ensayos clínicos [Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, Lee WT, Jong YJ, Ko TM, Hwu WL. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. J Pediatr. 2017 Nov;190:124-129.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042. Epub 2017 Jul 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711173>] [Prior TW. Spinal muscular atrophy: newborn and carrier screening. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010 Mar;37(1):23-36, Table of Contents. doi: 10.1016/j.ogc.2010.03.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494255>].

El cribado en periodo neonatal de AME constituye un nuevo desafío al carecer de un biomarcador específico, y precisa de estudio genético sobre ADN: detectar delección homocigota del exón 7 en el gen SMN1, con una sensibilidad del 95-98%, pues se escaparían los AME que portan mutaciones puntuales. [Prior TW. Spinal muscular atrophy: newborn and carrier screening. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010 Mar;37(1):23-36, Table of Contents. doi: 10.1016/j.ogc.2010.03.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494255>].

En los programas de cribado neonatal que estudian la inmunodeficiencia combinada severa, que usa igual técnica, no tendría mayor dificultad técnica y escaso costo añadido su implementación. Ya existen programas de cribado neonatal de AME en Bélgica, Taiwan y Nueva York.

Quedaría por resolver el coste de las terapias para estos pacientes, a día de hoy elevadísimas por año de tratamiento. La eficacia de las terapias a largo plazo y la normalidad hasta la edad adulta debe ser demostrada [Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev Med Child Neurol. 2018 Sep 17. doi: 10.1111/dmcn.14027. [Epub ahead of print] PMID:30221755. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221755>]. La seguridad y efectos adversos de dichas terapias, pues a día de hoy solo se ha ensayado en unas pocas decenas o cientos de pacientes. También se debería asegurar una terapia continuada y gratuita o a precio razonable para los pacientes que ingresan en los ensayos clínicos, y que no ocurra como con la Distrofia Muscular de Duchenne y el ataluren, tras detener el sponsor abruptamente los ensayos clínicos en fase 2b, en marzo de 2010 tras no apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre ataluren y placebo [Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. Muscle Nerve. 2014 Oct;50(4):477-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042182>], dejando a los pacientes del estudio sin tratamiento. Para reaparecer unos años después, hablando de diferencias

clínicamente significativas y no estadísticamente significativas con respecto al placebo pero un coste paciente año de en torno a 200.000€.

Conclusiones: Las nuevas opciones terapéuticas a nivel génico sobre la AME, hacen que a día de hoy su diagnóstico lo más precoz posible constituya una urgencia médica, siendo recomendable su inclusión en programas de cribado neonatal. Para de esta forma poder manejar a estos pacientes lo más óptimamente posible, y poder ofrecerles las nuevas terapias y/o su inclusión en ensayos clínicos. Pendientes de conocer la modificación que produzcan las nuevas terapias sobre la historia natural de la enfermedad a largo plazo y su seguridad.

Bibliografía:

1. Pascual-Pascual SI, García-Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. Rev Neurol. 2017; 64 (Supl 3): S19-24
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29290580>
3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2017 Nov 23. pii: S0960-8966(17)31290-7. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305137>
4. CADTH Common Drug Reviews. Pharmacoeconomic Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA [Internet]. Source Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480926>
5. CADTH Common Drug Reviews. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of 5q Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Source: Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Dec. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30457792>
6. Vidal-Folch N, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D, Oglesbee D. Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. Clin Chem. 2018 Dec;64(12):1753-1761. doi:10.1373/clinchem.2018.293712 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352867>

-
7. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, Lee WT, Jong YJ, Ko TM, Hwu WL. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr*. 2017 Nov;190:124-129.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042. Epub 2017 Jul 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711173>
 8. Cheung AK, Hurley B, Kerrigan R, Shu L, Chin DN, Shen Y, O'Brien G, Sung MJ, Hou Y, Axford J, Cody E, Sun R, Fazal A, Tomlinson RC, Jain M, Deng L, Hoffmaster K, Song C, Van Hoosear M, Shin Y, Servais R, Towler CS, Hild M, Curtis D, Dietrich WF, Hamann LG, Briner K, Chen KS, Kobayashi D, Sivasankaran R, Dales NA. Discovery of small molecule splicing modulators of survival motor neuron-2 (SMN2) for the treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*. 2018 Nov 8. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01291. [Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407821>
 9. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, Armstrong MJ. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Nov 13;91(20):923-933. doi: 10.1212/WNL.0000000000006502. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30315070. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315070>
 10. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Sep 17. doi: 10.1111/dmch.14027. [Epub ahead of print] PMID:30221755. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221755>
 11. Prior TW. Spinal muscular atrophy: newborn and carrier screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Mar;37(1):23-36, Table of Contents. doi: 10.1016/j.ogc.2010.03.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494255>
 12. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults. *Am J Med Genet A*. 2017 Jun;173(6):1546-1561. doi: 10.1002/ajmg.a.38220. Epub 2017 Apr 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374951>
 13. Messina S. New Directions for SMA Therapy. *J Clin Med*. 2018 Aug 31;7(9). pii: E251. doi: 10.3390/jcm7090251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200278>
 14. Peay HL, Tibben A, Fisher T, Brenna E, Biesecker BB. Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Clin Trials*. 2014 Feb;11(1):77-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311736>

Nomenclatura

Introduje en el Reino de España la expresión **Tría Neonatal**, para referirme a la **Detección Precoz Neonatal de Enfermedades Congénitas**, en 1988, después de asistir al International Screening Symposium of Inborn Errors of Metabolism. Sao Paulo, Brasil. Nov. 1988, donde me encontré con la denominación en portugués **Triagem Neonatal**, que había acuñado Benjamín J. Schmidt. La decimonovena edición, de 1970, vigente entonces, del Diccionario de la Lengua Española, de la Real Academia Española, en la página 1296, contiene la palabra **tría**. f. Acción y efecto de triar o triarse y la palabra **triar**. tr. Escoger, separar, entresacar. Estas son las primeras acepciones en las dos palabras. Me pareció que reflejaba muy bien lo que se hacía en los Programas que realizamos, era corta, sonora y los profesionales de la traducción simultánea, me lo agradecieron en cuanto se lo dije. En latín medieval, aparece **triare**, con ese significado, pero su origen es bastante desconocido. Algunos defendieron que, viene de un posible latín vulgar **tritare**, con el significado de moler el grano o de separar el grano de la paja, que en castellano es **trillar**, pero este viene del latín **tribulare**, de donde **trillo**; de la misma raíz existe en latín **triturare**, que da en castellano **triturar**. El principal cereal cultivado destinado a ser trillado y luego triturado, se llama en latín **triticum**, de donde **trigo**. En catalán **triar** es quizá el principal verbo con el significado de elegir o seleccionar, aparte del de separar. En gallego, **peneirar** es idóneo, al reunir lo relacionado con los conceptos mencionados. El sinónimo de **tría**, **triaje**, entró en el diccionario de la RAE, en 2018 –el corrector que tengo en este ordenador, no lo contiene–; en sanidad, tiene larga historia de uso en situaciones de desastre o de urgencia, para clasificar el orden de atención, en función de la situación clínica de los afectados y el contexto. En español –castellano–, se utilizan otros muchos términos, para referirse a lo mismo, el último que conocí es **Cernimiento**, que utilizan en Puerto Rico, en la mayor parte de Latinoamérica se emplea **Pesquisa o Pesquisaje** –en Brasil pesquisa es investigación–, en México, Antonio Velázquez Arellano sugirió **Tamiz**, hay quien dice **Tamizaje o Tamizado**, en España se empleó **Despistaje**, que es una mala traducción del francés “*Dépistage*”, hay quien dice **Rastreo o Escrutinio**; un término que se utiliza para todas las edades y todo tipo de enfermedades es **Cribado**; como escribo en Galicia, “en galego ten que ser **Peneirado**”. La versión inglesa de **Tría Neonatal** es **Newborn Screening**, también **Neonatal Screening**.

José Ramón Alonso Fernández

LOS ORIGENES DE LA DETECCIÓN PRECOZ DE METABOLOPATIAS EN ESPAÑA
EL INSTITUTO DE BIOQUIMICA CLINICA DE BARCELONA

JUAN SABATER TOBELLA

Académico Numerario de las Reales Academias de
Farmacia y Medicina de Cataluña

Es curioso que una misma idea en muchas ocasiones se desarrolla "por primera vez" por dos o mas grupos, al mismo tiempo, en lugares diferentes y sin que entre ellos haya un conocimiento formal de lo que se está desarrollando coetáneamente. Es curioso pero no extraño pues las ideas surgen en el pensamiento no a "chispazos" sino que son consecuencia de una evolución del conocimiento científico, filosófico, político.... a través del estudio y de la reflexión.

En el tema que nos ocupa, dos grupos prácticamente al mismo tiempo iniciaron en España la detección precoz de metaboloptaías sin conocimiento mutuo previo, y ambos se "conocieron" fruto de la publicidad dada a su labor una vez iniciada ya de forma oficial. En el número de Diciembre de 1994 de esta revista, mi buen amigo el profesor Fermín Sánchez Medina, expuso la historia del CIAMyd de Granada, nacido por iniciativa del Prof. Federico Mayor Zaragoza. Como complmento de ello voy a exponer la historia del INSTITUTO DE BIOQUIMICA CLINICA de Barcelona, con la dificultad de haber sido precisamete yo la persona que "lanzó la primera piedra" de dicha idea y por lo tanto mas incómodo de relatar que cuando se habla en tercera persona.

En el año 1968 pronuncié en Barcelona una conferencia sobre "Errores congénitos del metabolismo y retraso mental" a la que asistió una persona no profesional de la Sanidad pero muy preocupado y ocupado en temas de deficiencia mental -por tener una hija afectada- y en unos tiempos en que no se hacía nada por el tema, los padres "escondían" materialmente en casa a los hijos con deficiencias y ésta persona -Don Jesús Raventós (q.e.p.d.)- había creado con sus propios recursos el primer centro de atención a deficientes mentales de Cataluña, precisamente porque creía que la asistencia colectiva era lo mejor para el tratamiento de su hija. Hombre de grandes recursos personales y con una gran relación política y social, se entusiasmó con la idea y me presentó al gerente de la Fundación Juan March -don Cruz Martínez Esteruelas- quién también sintonizó con la idea y posteriormente lo hicieron personalmente don Juan March y Don Carlos March. Me prometieron "lo que hiciera falta" para montar un centro de detección precoz, pero se debía encontrar una institución que lo amparara dado que, por estatutos de la Fundación, podían dar ayudas pero no podían tener centros propios.

Con esta importante baza "en el zurrón" fui a visitar al presidente de la Diputación de Barcelona - Don José Maria de Muller y de Abadal (q.e.p.d.), quién aceptó el desarrollar el programa en el seno de la Diputación Provincial pero me dijo que (lógicamente) tenía que hacer el proyecto de acuerdo con el Diputado de Sanidad, Dr. Joaquín Jimenez de Anta (q.e.p.d.). Tuve la suerte de encontrar en Don Joaquín una persona de empuje y enamorado de su cargo que me facilitó en gran manera la labor a unos niveles -los administrativos y políticos- en los que yo, por aquél entonces, no tenía ninguna experiencia.

Se acordó que el centro se ubicaría en el recinto de la Maternidad Provincial y anexo al Centro de Prematuros que dirigía un gran amigo y extraordinario pediatra el Dr. Juan Perez del Pulgar. Con el fin de que yo ya pudiera trabajar de forma mas o menos oficial mientras duraban las obras, se me contrató como Jefe de Laboratorio del Centro de Prematuros de forma que ya fuese de la plantilla de la Diputación. En un pequeño laboratorio del centro, empecé a poner a punto las técnicas de "screening" de la fenilcetonuria, galactosemia y otras aminoacidopatias que realizábamos en fase experimental solamente a los recién nacidos de la Maternidad Provincial.

Durante el año que duraron las obras del nuevo centro, aproveché para ampliar mis conocimientos en el tema haciendo unas estancias de varios meses en el Centro de Metabolopatias del Children's Hospital de Boston, que dirigia la Dra. Edith Efron y por fallecimiento de ésta casi coincidiendo con mi estancia por la Dra. Vivian Shi. este centro en el año 1968 tenia ya una experiencia de 450.000 recién nacidos analizados. Posteriormente pasé al laboratorio del Children's Hospital de Montreal con el Dr. Charles Schriver, hombre de gran prestigio por aquél entonces en el tema de las metabolopatias y que tutelaba el programa de detección precoz del estado de Quebec.

Con todo ésto llegamos medianos del año 1969, en el que se inauguraron oficiosamente las obras del nuevo "Instituto Provincial de Biquímica Clínica". A partir de éste momento se hicieron las compras de instrumentos que fueron totalmente donados por la Fundación Juan March, y que supusieron una ayuda de unos siete millones de pesetas (obviamente del año 1968). Como siempre lo mas difícil fué el tema del personal, pero la Diputación también cumplió, y se abrió la posibilidad de contratación de diez personas. En este período de tiempo cabe recordar a Maite Gavilán, que con una gran dosis de entusiasmo inherente a su extrovertido carácter y a una pequeña gratificación privada, durante el segundo semestre de 1969 visitó a todas las clinicas maternales y prácticamente a todos los obstetras y pediatras de la provincia de Barcelona informándoles del nuevo plan.

El momento del "parto" llegó el día 7 de Febrero de 1970, con la inauguración oficial del nuevo "Instituto Provincial de Bioquímica Clínica - Fundación Juan March", acto presidido por SAR Doña Sofía, por aquél entonces todavía Princesa de España.

No se puede describir con palabras la ilusión y entusiasmo de todos los integrantes de aquél primer equipo. El responsable técnico directo del programa fué el Dr. Antonio Maya con la colaboración de la Dra. Maria Puliol, quienes de forma constante y eficaz han sido un ejemplo de tenacidad y vocación por el tema y quienes aún siguen al frente del mismo. El laboratorio de Citogenética fué responsabilidad del Dr. Jaume Antich, a la Dra. Carmen Ferré le tocó bailar con "la mas fea" es decir el autoanalizador de aminoácidos. La Dra. Teresa Pámpols junto con Dra. Maria Villalba y la Dra. Rodés se hicieron cargo del tema de las aminoacidopatías y La Dra. Montserrat Lluch actuaba como unión entre todos con criterios mas clínicos. Unos meses mas tarde se incorporó el Dr. Francesc González-Sastre que estaba trabajando en USA con el Dr. Folch-Pi (q.e.p.d.) y se ocupó de poner a punto las técnicas de estudio de las neurolipidosis. No pudo olvidar la estimable ayuda, entusiasmo y eficacia de todos los técnicos Irene Barrau, Mercedes Freixenet, Conchita Llordés, Rosa Godó y Monserrat Morros y la eficiencia en secretaría de Cristina Gey. La mayoría siguen todavía en el Instituto.

A raíz de la divulgación en la prensa de la creación del Instituto, el Presidente de la Diputación recibió una carta de felicitación por la iniciativa del Rector de la Universidad de Granada indicando que tenía interés en conectar conmigo pues ellos también trabajaban en el tema. Fuí a Granada y mientras hacía antesala en el despacho del rector (entonces los rectores solían ser de mas de cincuenta años) apareció una persona joven muy afable, tuteándome y hablándome en catalán y que catalogué como "el secretario de rector", pues no.... era el Dr. Federico Mayor Zaragoza, rector y mucho más. Así conocí a esta extraordinaria persona del que se puede decir que contar con su amistad es una verdadero gozo y honor.

Al frente del Instituto pasé quince años, años de ilusión y que permitieron ir ampliando el equipo y se formó un grupo de científicos que se ganaron el respeto internacional en su especialidad. Hace ya diez años que pedí la excedencia y el Instituto ha seguido ascendente, elevando su nivel científico, ampliando sus objetivos a medida que se iban incorporando nuevas tecnologías bajo la batuta de su directora, la Dra. Teresa Pámpols persona de gran nivel científico y de grandes dotes para la organización y que ha sido capaz de impulsarlo de acuerdo con las necesidades en cada momento de la sociedad y los avances de las nuevas tecnologías.

Este artículo creo que cumple con el encargo que me ha hecho el Dr. José Ramón Alonso, y que he interpretado como una colaboración para dejar escrita la "memoria histórica" de los inicios del estudio de metabolopatías en España.

En los **ensayos clínicos** de fármacos para tratar o curar enfermedades raras, sería deseable, que aquellos que resulten eficaces, sean gratuitos de por vida, en la forma óptima de administración, cuando se trate de una patología crónica que el fármaco no cure, para los que participen en ellos, bien con el fármaco o el placebo, y la Autoridad Sanitaria al autorizarlos, debería establecer la forma de fijar el precio, para todos aquellos que no participen en el ensayo y los que se diagnostiquen a partir de entonces (esto ya fue anticipado en la página 171).

Esto lo pueden conseguir las asociaciones de afectados por la enfermedad, si se niegan a participar, si no se cumple lo enunciado. Esto tiene que hacerse de forma mundial y puede tener contraindicaciones, como que las farmacéuticas dejen de interesarse por los medicamentos huérfanos. Los que tienen esta denominación disfrutan de ventajas en la duración de patentes, exenciones Fiscales y de Tasas, permitiéndosele precios por encima de lo habitual, lo que hace que los Sistemas de Salud, en ocasiones no los cubran, dándose el disparate de que concluido el ensayo clínico con éxito, el que participó, se quede sin el remedio que resultó eficaz –pg. 274-. Habría que buscar una fórmula que satisfaga a todas las partes e incluir todas las matizaciones necesarias. Las asociaciones de afectados pueden incentivar de alguna manera a las farmacéuticas y convencer a las Autoridades y Administraciones que lo hagan, como puede ser financiando investigación en instituciones públicas y/o privadas, lo que ya existe.

Hay mucha regulación sobre este asunto, hay quien dice que alguna perversa y discusiones sobre la forma de modificarla, los afectados tienen que estar presentes y conseguir que el precio acordado o la forma de fijarlo, implique que sea costado por los Sistemas de Salud y se olvide el coste-oportunidad, para el que le toca, es siempre oportuno. Para más INRI, ahora resulta, que el coste de desarrollo de un medicamento huérfano, es inferior al del no huérfano. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327525/>
ver también https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2725530?guestAccessKey=8a8b269e-ae47-4a20-ae6d-d550e57e363a&utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=021519

Esto parece que debe meditar y sopesarse, pero hay que ser consciente de esta posibilidad de empoderamiento de los afectados, para influir en las farmacéuticas y en las Administraciones que autorizan los ensayos clínicos.

Ver: LIBRO BLANCO de las Enfermedades Raras en España

ISBN: 987-84-09-02306-6

Depósito Legal: M-16957-2018

<http://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/el-libro-blanco-de-las-enfermedades-raras-en-espana.pdf>

decir, “la salud es lo primero”, no necesita argumentos

Las familias de los afectados y los afectados, han sido y son esenciales en el progreso de la ciencia, para evitar las graves secuelas de los trastornos descritos y lo serán en los que se describan en el futuro; esto es sobresaliente, cuando los que sufren la condición, tienen poder político o económico y financiero o son influyentes socialmente por otras razones; las asociaciones de afectados y sus familias, tienen que empoderarse, para ejercer ese papel y/o apoyar y promocionar a políticos que ellos o familiares muy próximos tengan los trastornos.

Lo más rentable para un país es mantener la población sana y cuando enferma, curarla lo antes posible, esto al margen de cuestiones éticas, es económicamente ventajoso –aunque solo sea acortando el tiempo de baja laboral-; siendo más productiva y consumiendo menos recursos socio-sanitarios. Poniendo un ejemplo reciente, el tratamiento que cura la hepatitis C, trajo como consecuencia una disminución considerable de trasplantes hepáticos, con un importante ahorro de costes, además del ahorro que supone la disminución de la atención al enfermo crónico, esto no puede ser argumento, para justificar el coste elevado, llevándolo a lo que las farmacéuticas consideran el límite de lo que el Sistema Sanitario puede pagar y el beneficio para ese Sistema. Debe concluirse que curar la hepatitis C, en cuanto se diagnóstica –lo antes posible-, es lo más aconsejable, lo mismo que con cualquier otra enfermedad. Quizás, prescindiendo de consideraciones éticas, al introducir una intervención sanitaria, es preferible empezar calculando lo que se ahorra, antes que lo que se gasta.

He de recordar que el **LÍMITE a las enfermedades a detectar en el Programa**, lo debe fijar la **ÉTICA** y que se cumpla el Principio de **BENEFICENCIA**. Estas líneas las escribí en una actualización de la petición en Change.org, a la que hice referencia y que se puede encontrar en la dirección, comprobada el 13 de agosto de 2018: <https://www.change.org/p/xunta-de-galicia-no-pongan-en-peligro-la-detección-de-enfermedades-en-galicia/u/10260701>

Hoy los **SAMUEL P. BESSMAN** no ven la necesidad de la ética como evidencia en la medicina basada en la evidencia y de hacer hincapié en la reflexión sobre valores, en la selección y evaluación de evidencia. La epidemiología debe cumplir el Principio de Beneficencia y no originar una pseudo-epidemiología que ha creado una pseudociencia, para oponerse a lo evidente, cuando dicen que aplican evidencia científica, resultando una **Epidemiología MALIGNA O MALEFICIENTE O MALÉFICA.**

José Ramón Alonso Fernández
